

UNIVERSITÉ DE CLERMONT-FERRAND
FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1975

N° 72

THÈSE
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)
par

Alain **VILATTE**

né le 8 mai 1946 à Libourne (33)

Présentée et soutenue publiquement le 3 juin 1975

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA MALADIE
POLYVINYLIQUE.
A PROPOS D'UN CAS DE THÉSAURISMOSE
POLYVISCÉRALE A LA POLYVINYL-PYRROLIDONE.**

Président : M. TERRASSE, Professeur
Membres du Jury : Mlle RAMPON, Professeur
Mme MOINADE, Professeur
M. BAGUET, Maître de Conférences Agrégé

Clermont-Reproduction, 64 avenue J. Noëllet - AUBIERE

UNIVERSITÉ DE CLERMONT-FERRAND

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1975

N°

THÈSE
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)
par

Alain VILATTE

né le 8 mai 1946 à Libourne (33)

Présentée et soutenue publiquement le 3 juin 1975

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA MALADIE
POLYVINYLIQUE.**

**A PROPOS D'UN CAS DE THÉSAURISMOSE
POLYVISCÉRALE A LA POLYVINYL-PYRROLIDONE.**

Président : M. TERRASSE, Professeur
Membres du Jury : Mlle RAMPON, Professeur
Mme MOINADE, Professeur
M. BAGUET, Maître de Conférences Agrégé



UNIVERSITÉ DE CLERMONT —

Président : R. KOHLMULLER
Vice-Président : M. MALET
Secrétaire générale : Mme CHOPART

FACULTÉ DE MÉDECINE : Doyen : G. MEYNIEL
1er Vice-Doyen : P. LATAIX
2e Vice-Doyen : D. BOUCHER

Directeur Honoraire : M. MERLE

Professeurs Honoraires : Mme BLANQUET, MM. GERMAIN, PETIT,
THOMAS, VAURS, WILLEMEN-CLOG.

PROFESSEURS TITULAIRES

MM. BARRIER	Clinique Chirurgicale A
BAUDON	Clinique Obstétricale
BERGERON	Pathologie Médicale
CHAMPEIX	Médecine Légale et Médecine Sociale
CLUZEL	Bactériologie et Hygiène
COULET	Botanique et Microbiologie
DASTUGUE	Biochimie Médicale
DELAGE	Anatomie Pathologique
DUCHÊNE-MARULLAZ	Pharmacologie
FOURRIER	Pathologie Chirurgicale
GRAS	Clinique Médicale A
JACQUEMET	Technique Chirurgicale
JALLUT	Sémiologie Médicale
JANNY	Clinique Neuro-Chirurgicale
LATAIX	Clinique Chirurgicale B
MERCIER	Anatomie
MEYNIEL	Biophysique Médicale
MOLINA	Clinique Pneumo-Phtisiologique
POROT	Clinique Neurologique et Psychiatrique
Mle RAMPON	Thérapeutique
RAYNAUD	Clinique Médicale Infantile
MM. ROUHER	Clinique Ophtalmologique
TERRASSE	Clinique Médicale B
THIEBLOT	Physiologie
TOURNILHAC	Clinique Neurologique
TURCHINI	Histologie Embryologie et Cytogénétique

II - PROFESSEURS TITULAIRES A TITRE PERSONNEL

MM. ALFIERI	Biomathématiques informatique, Statistiques médicales
MENUT	Pédiatrie
NEVEU	Urologie
PIGNIDE	Médecine Générale
REY	Maladies infectieuses
VIALLET	Électro-Radiologie

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BOUCHER	Physiologie
BOURDEIX	Chirurgie Générale
GAILLARD DE COLLOGNY	Oto-Rhino-Laryngologie
GENTOU	Biochimie Médicale
GLANDDIER	Chirurgie Générale
MALET	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
MARCHEIX	Médecine Interne
Mme MOINADE	Médecine Générale et Thérapeutique
MM. MONTRIEUL	Neuro-Chirurgie
VENRIES DE LAGUILLAUMIE	Anatomie Pathologique

IV - MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

MM. ALIX	Médecine Interne
BAGUET	Thérapeutique, Réanimation Médicale
BEYTOUT	Bactériologie - Virologie
BRUHAT	Gynécologie et Obstétrique
BUSSIERE	Rhumatologie
CATILINA	Médecine du Travail
CHABANNES	Neuro-Chirurgie
CHEMINAT	Pneumologie - Phtisiologie
CONSTANTIN	Anesthésiologie
COUDERT	Psychiatrie d'Adultes
Mme FONCK-CUSSAC	Anatomie - Pathologique
LAURAS	Chirurgie générale
Mme LAVARENNE	Pharmacologie médicale
MM. PÉRI	Stomatologie
PLAGNE	Cancérologie clinique
PLANCHE	Psychiatrie d'adultes

IV - MAITRES DE CONFÉRENCES (suite)

MM. ROZAN	Radiologie (Option Radiothérapie)
SOLE	Ophtalmologie
TEINTURIER	Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique et Reconstructive
VANNEUVILLE	Anatomie et Organogénèse (Option Clinique : Chirurgie générale)
Mle VEYRE	Biophysique
M. VIALLET Jean-François	Radiologie (Option Radiodiagnostic)

V - MAITRE DE CONFÉRENCES ASSOCIÉ

M. POURHADI	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
-------------	--

Attaché Principal de la Faculté de Médecine : F. BERTHON

Conservateur de la Bibliothèque : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de Thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation (Délibération du 6 Juin 1956).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

A MON ÉPOUSE ET A MA FILLE

A TOUTE MA FAMILLE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THESE

*Monsieur le Professeur TERRASSE
Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939 - 1945 et des T. O. E.
Commandeur des Palmes Académiques*

*Il nous a fait le grand honneur de bien vouloir accepter
la Présidence de notre Thèse.*

*Au cours des mois passés dans son Service, nous avons
eu le privilège de bénéficier de son art médical et de sa
grande érudition.*

*Nous le prions de trouver ici l'expression de notre pro-
fond respect.*

A NOTRE JURY DE THESE

*Mademoiselle le Professeur RAMPON
Professeur de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques*

*Nous avons été conquis par la compétence et le dynamisme
de son enseignement et par son chaleureux contact avec le
malade.*

*Nous la remercions très vivement de la grande sollicitude
dont elle a toujours fait preuve à notre égard et nous la
prions de croire à notre respectueux attachement.*

*Madame le Professeur MOINADE
Médecine Générale et Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques*

*Tout au long de notre travail de thèse, dont elle fut l'inspi-
ratrice, nous avons bénéficié des qualités de savoir, d'ensei-
gnement et de cœur qui sont les siennes chaque jour au lit
du malade.*

*Nous la prions d'accepter nos plus vifs remerciements et
de croire en notre sincère reconnaissance.*

*Monsieur le Professeur Agrégé BAGUET
Maître de Conférences Agrégé
(Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation Fonctionnelle et Hydrologie)
Médecin des Hôpitaux*

*Nous avons apprécié sa maîtrise clinique et sa pédagogie.
Nous le remercions de l'accueil qu'il nous a réservé et som-
mes honoré de le compter parmi nos juges.*

*A Monsieur le Professeur Agrégé BUSSIERE
Maître de Conférences Agrégé
(Rhumatologie)*

*Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre
sincère reconnaissance.*

*A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX DE
CLERMONT-FERRAND*

*A Mesdames et Messieurs les Médecins, Chefs de Service
et Assistants du Centre Hospitalier de Moulins.*

A mes camarades de l'Internat de Moulins

A mes camarades de Faculté

A tous mes amis.

*Nous prions Mesdames et Messieurs les Bibliothécaires de
la Faculté de Médecine, et tout particulièrement Madame BUFFET,
d'accepter nos sincères remerciements pour leur précieuse collaboration.*

SOMMAIRE

I - INTRODUCTION	1
II - ÉTUDE DE LA POLYVINYL PYRROLIDONE	3
1 - Généralités	3
2 - Utilisations	3
3 - Action et élimination	4
4 - Devenir et métabolisme de la P.V.P. dans l'organisme	4
5 - Méthodes d'identification histochimique de la P.V.P.	5
6 - Étude infrastructurale de l'infiltration tissulaire par la P.V.P.	5
III - EFFETS DE LA P.V.P. CHEZ L'ANIMAL ET L'HOMME	7
1 - Expérimentation chez l'animal	7
2 - Mise en évidence de la surcharge par la P.V.P. chez l'homme	8
IV - OBSERVATIONS ANTÉRIEURES	11
Tableaux récapitulatifs	23
V - OBSERVATION PERSONNELLE	27
1ère hospitalisation	27
2ème hospitalisation	29
3ème hospitalisation	31
4ème à 8ème hospitalisation	33
9ème hospitalisation	34
10ème hospitalisation	34
VI - ÉTUDE CLINIQUE COMPARATIVE	37
I - Étiologie	37
1 - Age et sexe	37
2 - Affection traitée, traitement en cours, temps de latence ..	38
II - ÉTUDE clinique	39
1 - L'atteinte cutanée	40
2 - L'atteinte ostéo-articulaire	41
3 - Les atteintes aux points d'injection	44
4 - L'atteinte hépatosplénique	45
5 - L'atteinte ganglionnaire	46
6 - L'atteinte rénale	46

7 - L'atteinte pulmonaire	48
8 - Localisation au grand épiploon	50
9 - Problèmes particuliers soulevés par notre observation personnelle	50
a) l'insuffisance surrénale	
b) L'atteinte oculaire	
c) les épisodes fébriles avec vomissements	
Conclusion à l'étude comparée des différentes observations	52
VII - ASPECTS ÉTIOPATHOGÉNIQUES ET THÉRAPEUTIQUES	53
1 - Aspects étiopathogéniques	53
2 - Aspects thérapeutiques	54
VIII - CONCLUSIONS	57
ICONOGRAPHIE	59
BIBLIOGRAPHIE.	

INTRODUCTION

La thésaurismose à la Polyvinyl-Pyrrolidone fut d'abord considérée comme une affection limitée au domaine de la Dermatologie : ce fut le cas de la première observation décrite par DUPONT et LACHAPELLE.

Mais peu à peu on constata qu'il s'agissait d'une maladie susceptible de toucher de multiples organes.

Nous proposons ici l'observation d'une malade hospitalisée dans le Service de Médecine Interne du Professeur TERRASSE et présentant une atteinte poly-viscérale.

A ce propos nous avons recherché dans la littérature des observations identiques déjà publiées afin d'essayer de dégager un tableau clinique commun à ces affections.

Nous envisagerons successivement les points suivants :

- Étude de la Polyvinyl-Pyrrolidone : structure, utilisation, mise en évidence
 - Ses effets chez l'animal et l'homme
 - Observations publiées antérieurement à la nôtre
 - Observation personnelle
 - Étude comparative des observations
 - Discussion pathogénique et thérapeutique
 - Conclusions
 - Bibliographie.
-

ÉTUDE DE LA POLYVINYL PYRROLIDONE.

I - GÉNÉRALITÉS.

La Polyvinyl Pyrrolidone est une substance synthétique résultant de la condensation de la Pyrrolidone et de l'acéthylène.

C'est un polymère de la Vinyl Pyrrolidone mais le degré de cette polymérisation étant variable, les préparations de P.V.P. sont hétérogènes, les poids moléculaires variant de 20.000 à 120.000 avec une moyenne de 40.000.

2 — UTILISATIONS DE LA P.V.P.

Elle est utilisée depuis 1943 : elle sert d'abord pendant la deuxième guerre mondiale de substitut du plasma sanguin dans le traitement du choc ; elle est commercialisée sous le nom de « Subtosan ».

L'absorption étant très lente, la P.V.P. a la propriété de prolonger le temps d'action dans l'organisme des médicaments auxquels elle est couplée ; elle fut donc utilisée comme véhicule retard d'un grand nombre de médicaments : Insuline, Pénicilline, Rifocine, extraits post hypophysaires et corticosurrénaux, adrénaline, diurétiques mercuriels, produits antirhumatismaux (Séri-Retard), morphine, procaine, penthotal, salicylate de sodium.

Signalons aussi son utilisation comme antiseptique externe, ainsi que des usages non médicamenteux dans les cosmétiques, les textiles, les détergents et les stabilisateurs des aliments.

3 — ACTION ET ÉLIMINATION.

G.P. WEIL (191) a montré que l'action et l'élimination de la P.V.P. dans l'organisme sont fonction de son poids moléculaire.

1) Les produits de poids moléculaire inférieur à 25.000 perfusés par voie veineuse ont une action détoxicante et diurétique car la filtration rénale est alors active et permet l'élimination par absorption de toxines, virus, bacilles, substances médicamenteuses (Pénicilline, P.A.S., Chloramphénicol).

2) 80 p. 100 seulement des produits de poids moléculaire compris entre 25.000 et 50.000 sont excrétés dans les urines au bout de 14 jours.

3) L'élimination urinaire des produits de poids moléculaires compris entre 40.000 et 100.000 se fait au taux de 25 mg/jour pendant une année. Lorsque le poids moléculaire est supérieur à 100.000, la P.V.P. n'est pratiquement pas éliminée.

4 — DEVENIR ET MÉTABOLISME DE LA P.V.P. DANS L'ORGANISME.

Le devenir et le métabolisme de la P.V.P. dans l'organisme ont été étudiés par RAVIN (1952) (161) au moyen de traceurs radioactifs avec des fractions de P.V.P. marquées à l'Iode 131 ou au Carbone 14 et injectées par voie veineuse.

Il en résulte que l'accumulation de la P.V.P. non éliminée dans les urines se fait, pour les fractions de petit poids moléculaire, au niveau de la peau, des muscles et du tissu cellulaire sous cutané ; mais la plus grande partie de la fixation s'accomplit dans le système réticulo endothélial qui retient pendant les années la P.V.P. de poids moléculaire supérieur à 100.000.

Il a d'autre part apporté la preuve que la P.V.P. ne subissait pas de dégradation métabolique.

D'autres auteurs ont essayé d'évaluer le pourcentage de P.V.P. retenu dans l'organisme : 22,5 p. 100 pour LOEFFLER (119) et 32 p. 100 pour HEINRICH (81) dans le système réticulo-endothélial.

5 – MÉTHODES D'IDENTIFICATION HISTOCHIMIQUE DE LA P.V.P.

La grande solubilité du produit a longtemps gêné les auteurs.

NELSON et LUSKY (134) en 1951, JECKELIN (105) en 1952 mettent les premiers la présence de P.V.P. en évidence grâce aux colorations par l'hématoxyline éosine, l'hémalum, le lugol et le Kenerchtrot.

HUSSELMAN (101) en 1952, propose le Rouge Congo qui serait idéal si la teinte ne palissait pas au fil des mois.

En 1954, JANCOS (104) palie cet inconvénient par le Chlorazol Fast Pink qui colore les dépôts de P.V.P. en rose pâle. Cette technique sera reprise par PEARSE (145) en 1960 sous la forme du Chlorazol Fast Pink B qui colore les dépôts de P.V.P. en rose-rouge cerise avec les noyaux bleus.

FREIMAN et GALL (59) avaient mis au point en 1955 une méthode de dépistage spécifique grâce à une contre coloration de la P.V.P. par le Rouge Congo Vert Lumière qui a elle aussi l'inconvénient de manquer de stabilité.

VASSAR et CULLING ont mis au point en 1959 un colorant spécifique de la substance amyloïde, la Thioflavine T qui permet de distinguer cette dernière de la P.V.P.

En conclusion, il semble donc que la meilleure méthode de mise en évidence de la P.V.P. soit la méthode de PEARSE par le Chlorazol Fast Pink B.

6 – ÉTUDE INFRASTRUCTURALE DE L'INFILTRATION TISSULAIRE PAR LE P.V.P.

Nous ne ferons que résumer les travaux rapportés par M.J. PERRET (152) dans sa thèse (1970).

Chez l'animal GABLER (1960) (63), HUBNER (1962) (94) DE DUVE et WATTIAUX (47) en 1966 mettent en évidence des vacuoles et des corps ovoïdes remplis de granulations dans le système réticulo endothélial, le foie et les reins.

LACHAPELLE et BOURLOUD (112) en 1967 retrouvent ces vacuoles et ces corps ovoïdes dans les histiocytes de l'infiltration dermique et VILDE et ses collaborateurs (1968) (184) dans un ganglion lymphatique.

La polyvinyl pyrrolidone est-elle une substance toxique pour l'homme et l'animal ?

De nombreuses études semblent confirmer ce fait.

Voici les principaux travaux qui en font foi.

EFFETS DE LA P.V.P. CHEZ L'ANIMAL ET L'HOMME.

1 – EXPÉRIMENTATIONS CHEZ L'ANIMAL.

Les expérimentations sur les effets de la P.V.P. chez l'animal sont nombreuses et nous ne rappellerons ici que les plus importantes.

1947 : BARGMAN (8) signale la formation de cellules spumeuses dans la rate des animaux d'expérience. Ces cellules ainsi que les macrophages contiendraient de la P.V.P. Cette observation est confirmée par NELSON et LUSKI (134) en 1951.

1957 : HUEPER (97) étudie chez le rat l'action cancérigène de la rétention de la P.V.P. extra et intra cellulaire, en réalisant des injections de produits de poids moléculaires variés.

Sur 300 animaux il obtient 29 tumeurs bénignes et 69 tumeurs malignes. Des sarcomes se développent particulièrement aux dépens du système réticulo endothélial où la P.V.P. est stockée.

Les injections sous cutanées provoquent la formation de sarcomes aux points d'injections et des carcinomes du sein, de la peau, de l'utérus et des ovaires.

Les injections intra-veineuses sont responsables de l'apparition de réticulosarcomes du foie.

Ce sont les fractions de plus gros poids moléculaire qui semblent les plus nocives.

1966 : LACHAPELLE (111) constate des dépôts de substances macro-moléculaires dans le foie, la rate et les poumons de trois cobayes traités pendant trois mois.

1969 : BASTIEN (9) rapporte dans sa thèse les résultats des expérimentations faites avec CABANNE sur seize cobayes. Ils ont mis en évidence des altérations

cellulaires et tissulaires identiques à celles décrites chez les malades qu'ils ont étudiés.

2 — MISE EN ÉVIDENCE DE LA SURCHARGE PAR LA P.V.P. CHEZ L'HOMME.

J.C. GILLES (70) a rapporté de façon très complète dans sa thèse (1969) les publications traitant des surcharges viscérales après administration de P.V.P. Nous ne ferons donc état ici que des principales :

1943 : HECHT et WEESE (77) utilisent la P.V.P. comme substitut du plasma sanguin pour traiter les hémorragies et les chocs chez les soldats allemands sur le front russe sans observer de surcharge dans l'organisme.

1949 : SCHOEN (166) découvre la présence de dépôts dans l'organisme de sujets ayant reçu la P.V.P. par voie intraveineuse.

BARFUSS et EICHLER (7) constatent un blocage transitoire du système réticulo endothélial chez des sujets traités par P.V.P.

1952 : HUSSELMANN (101) trouve des corps étrangers dans le péricarde d'un enfant chez lequel il avait été pratiqué des injections intrapéricardiques de pénicilline couplées à un produit retard (Substosan).

JECKELIN (105) constate la présence de granulomes à corps étrangers au niveau de foyers inflammatoires secondaires à la perfusion de P.V.P.

1954 : ALTEMEIER (1) pratique l'autopsie de 23 sujets traités vingt mois auparavant par 1 litre de P.V.P. à 3,5 p. 100 : il trouve une infiltration macromoléculaire latente avec hyperplasie des ganglions lymphatiques profonds, de la rate, du foie, de la moëlle osseuse et des glandes surrénales. L'infiltration est plus discrète dans le pancréas, le rein, la prostate, l'œsophage et le corps thyroïde.

1957 : TOWERS (173) rapporte un cas de thésaurismose à la P.V.P. dans les ganglions lymphatiques para aortiques d'une jeune fille atteinte d'hypertension artérielle maligne et traitée par un ganglioplégique dont le support retard est la P.V.P.

1958 : BERGMANN (17) publie quatorze observations de coiffeuses atteintes de troubles respiratoires sévères avec infiltrats pulmonaires bilatéraux diffus et adénopathies hilaires. Il en rend responsable la P.V.P. contenue dans

les laques pour cheveux. Cette hypothèse est appuyée en 1958 par EDELTON (55).

Mais BRUNNER (29) la conteste et pense qu'il s'agit de maladie de Besnier-Boeck-Shaumann.

De même, les études symptomatiques effectuées par TANAKA et PANDER-GRASS (171) puis GIOVACCHINI (71) chez les utilisatrices de ces laques ne mettent aucune image pulmonaire pathologique en évidence.

1966 : HONDA et MOTOKI (85) après des injections de P.V.P. chez 144 malades notent l'apparition chez ceux-ci d'hémoptygies, d'ictères, de protéinurie avec hématurie ainsi que de désunion au niveau des plaies.

En clinique humaine les observations publiées de thésaurismose à la P.V.P. sont relativement rares.

Nous en avons trouvé 25 que nous résumons rapidement.

OBSERVATIONS ANTÉRIEURES.

I - BAZEX - GERAUD - DUPRÉ - RASCOL - CANTALA (1967) (12).

Femme de 37 ans, sans antécédent personnel, chez laquelle on constate l'apparition d'un diabète insipide quinze jours après un traumatisme crânien. Un an après le début du traitement par post-hypophyse polyvidone apparaît une *éruption cutanée* au niveau du décolleté sur la partie antérieure du thorax, s'étendant à la région cervicale et gagnant progressivement le dos et la racine des membres. Cette éruption est constituée d'éléments arrondis, bien limités, de coloration chamois ou rouge violacé de 2 à 3 millimètres, nettement infiltrés et mobiles sur la partie profonde de la peau. Ils sont tantôt plans, tantôt saillants.

La malade se plaint par ailleurs de manifestations articulaires (genoux, épaules, coudes, doigts) : mais aucun dépôt de P.V.P. ne peut être mis en évidence ni à la radiographie ni à la ponction biopsie synoviale.

Par contre la biopsie de peau permet de constater l'existence d'un infiltrat fait de cellules histiocytaires ; la P.V.P. est mise en évidence dans le protoplasma de ces cellules et le tissu interstitiel.

A noter que cette malade ne présente aucune atteinte aux lieux d'injection de la P.V.P.

II - BASTIEN (1ère observation) (1969) (9).

Femme de 53 ans atteinte de cervicarthrose ayant nécessité deux séries de 12 injections intramusculaires de Seti-Retard contenant en tout 36 grammes de P.V.P.

Un an après apparaissent des *manifestations douloureuses de type arthrosique du genoux*, rebelles à tout traitement.

La radiographie montrent des images claires multiples et confluentes au niveau des métaphyses inférieures du fémur.

La biopsie synoviale met en évidence une synovite chronique hyperplasique avec présence d'une substance amorphe colorable par le Chlorazol fast PinkB.

III - THESE DE BASTIEN (2ème observation) (1969) (9).

Femme de 55 ans souffrant de névralgie cervico-brachiale gauche et d'une sciatique droite et traitée par six séries de douze injections intramusculaires de Seti-Retard contenant une dose globale de 108 grammes de P.V.P.

A la suite du traitement apparaissent des *polyarthralgies avec atteinte inflammatoire de l'articulation* touchant les *genoux* et les *poignets*, accompagnées d'une pyrexie à 40°.

L'examen est normal hormis une légère raideur des doigts et la présence de nodules au niveau des points d'injection de la P.V.P.

Les examens biologiques éliminent le diagnostic de P.C.E.. Par contre la radiographie montre des calcifications et la biopsie affirme la surcharge en P.V.P. du tissu synovial.

IV - BERT, BALMES, CAYROL, BALI, PAGES, BALDET (20).

Femme de 54 ans, sans antécédent, traitée par extraits de post-hypophyse retard pendant 13 ans contenant une quantité globale de 3 kg de P.V.P.

Des abcès aux points d'injection de la P.V.P. obligent à prendre le relai par des prises nasales.

Quelques mois plus tard apparaissent des manifestations multiples :

- 1 – *Cutanées* : placards violacés et cartonnés aux points d'injection avec masses irrégulières, adhérent à l'épiderme et mobiles sur les plans profonds.
- 2 – *Hépto-splénomégalie* : la biopsie du foie montre la présence de P.V.P. dans la lésion hépatique.
- 3 – *Osseuses* : géodes de taille variable dans les épiphyses des os longs ainsi qu'un aspect fibrillaire des os du bassin. De plus on note des fractures-tassements de D6, L1, L3 et arthrite subaiguë touchant les genoux et les articulations métacarpophalangiennes.

4 — Hématologiques : anémie à 3 250 000, leucopénie à 3 000, réticulocytose à 65 000/mm³. La biopsie osseuse montre une disparition de la moelle hématopoïétique, une atrophie des travées osseuses et une occupation des espaces médullaires par des histiocytes surchargés par la P.V.P.

5 — Rénales : Insuffisance rénale mixte, tubulaire surtout mais aussi glomérulaire avec biopsie positive et hypertension artérielle probablement secondaire.

V - BIGONNET A.P. (1ère observation) (1970) (22).

Homme de 37 ans porteur d'un syndrome polyuro-polypidique traité par post-hypophyse polyvidone pendant quatre ans soit une quantité de deux cent trente grammes environ de P.V.P.

Au bout de ces quatre années on constate l'apparition de *lésions infiltrées sur la face latérale du cou*, sous forme d'une petite papule à la partie antérieure et d'une « amande grillée » plus importante à la partie postérieure. La biopsie à cet endroit permet de confirmer le diagnostic de maladie de Dupont et Lachapelle.

VI - BIGONNET (2ème observation) (1970) (22).

Femme de 74 ans atteinte d'un syndrome polyuro-polydypsique, sans facteur déclanchant précis, et traitée pendant trois ans et demi par post-hypophyse polyvidone contenant au total 240 grammes de P.V.P.

L'examen des téguments met en évidence dans la *région péri orbitaire*, spécialement dans la région sous oculaire, *un petit cerne infiltré* de coloration rouge orange. La biopsie confirme la présence de P.V.P..

Une gonalgie droite lors des efforts n'a pu être rattachée à l'accumulation de ce produit .

VII - BIGONNET (observation n° 3) (1970) (12).

Femme de 69 ans traitée par extraits de post-hypophyse polyvidone pendant 10 ans, pour une potomanie, soit une quantité globale de 1100g. de P.V.P.

L'examen systématique montre alors un *cerne péri-oculaire jaune bilatéral* touchant surtout la paupière supérieure.

La biopsie permet d'affirmer la thésaurismose à la P.V.P.

VIII - CABANNE, CHAPUIS, DUPERRAT, PUTELAT (1966) (31).

Un boucher de 45 ans est brusquement atteint d'un diabète insipide instantanément amélioré par l'administration de post-hypophyse polyvidone par injections intra-musculaires tous les deux jours. La quantité globale de P.V.P. reçue est évaluée à 2 500 grammes.

Après 14 ans de cette thérapeutique, on constate l'apparition d'un *placard tégumentaire* rose et infiltré en regard du manubrium sternal.

La biopsie affirme le thésaurisme à la P.V.P. Le remplacement des injections intra-musculaires par la prise de poudre semble apporter une diminution de la taille du placard cutané.

IX - CAULET, ADNET, HOPFNER (1968) (1ère observation) (33).

Femme de 63 ans admise en chirurgie pour *tumeur de la fesse droite*, apparue deux ans auparavant et augmentant régulièrement de volume depuis. La tuméfaction mesure 10 cm sur 5 cm, apparaît de consistance ferme, adhérente au plan superficiel. L'intervention découvre une masse sous-cutanée mal limitée, située en dehors du plan musculaire et pesant 250 grammes. L'histologie montre qu'il s'agit d'une pseudo tumeur avec surcharge par phénomènes macrophagiques. Les épreuves de coloration mettent en évidence la P.V.P.

L'interrogatoire permet d'apprendre que la malade recevait des injections répétées au niveau de la fesse d'un produit retard composé de soufre, d'iode et de subtosan à raison d'une injection tous les jours pendant des périodes de trois semaines à intervalles réguliers et ceci pendant 8 ans.

Il est intéressant de signaler que l'évolution pour cette malade a été favorable et sans complication.

X - CAULET, ADNET, HOPFNER (2ème observation) (1968) (33).

Femme enceinte de 35 ans, enceinte de deux mois, hospitalisée pour un état subfébrile et douleurs osseuses des membres inférieurs. On note depuis un mois des vomissements, quelques éruptions cutanées et un fébricule à 38°. Seule l'électrophorèse est perturbée : élévation des alpha 1 et alpha 2 globulines.

La biopsie d'un ganglion axillaire montre une surcharge à la P.V.P.—
On retrouve à l'interrogatoire, une perfusion par un produit de substitution contenant ce corps lors d'une fausse couche antérieure.

XI - COUINAUD, HERVE, BIOTOIS (1970) (41).

Homme de 35 ans présentant depuis 5 ans un diabète insipide traité par injections intra-musculaires de polyvinyl polyvidone à raison de 50 unités tous les deux jours.

Quatre ans plus tard, les injections devenues douloureuses, sont remplacées par de la poudre nasale. Un an plus tard, le malade est admis en chirurgie pour douleurs sous-ombilicales sans trouble du transit ni fièvre. L'intensité croissante de ces douleurs, la température à 40° et l'altération de l'état général conduisent à l'exploration chirurgicale de la cavité abdominale. On pratique la résection de la partie moyenne de ce grand épiploon ainsi que d'une lésion nodulaire de la *tête du pancréas et de l'appendice* qui présente des granulations. L'étude anatomopathologique montre l'existence dans ces trois prélèvements de granulomes à corps étrangers qui se révèlent être de la P.V.P. Les suites opératoires ont été marquées par des épisodes fébriles avec douleurs lombaires à chaque tentative d'arrêt du traitement aux corticoïdes institué en post-opératoire. Une insuffisance surrénale aiguë secondaire à ce traitement a été évoquée devant ces phénomènes et devant un bilan hydroélectrique montrant une hyponatrémie et une hypokaliémie.

XII - DAVID-CHAUSSE, CLEMENTY, DEHAIS, M. DE SEZE (1975) (43).

Femme de 48 ans qui après un accident de la circulation présente une obésité avec aménorrhée et frigidité puis un syndrome polyuro-polydyspique. La prise de poudre de post hypophyse étant inefficace, des injections de post hypophyse polyvidone sont entreprises. L'effet sur le diabète insipide est excellent mais dès les premières injections la malade accuse des accès d'érubescence faciale et un violent prurit du décolleté. En six mois les *lésions cutanées* de la thésaurismose sont constituées : placards érythémateux, surélevés, rouge chamois, couvrant le front, les joues et le menton. Le cou, la face antérieure du thorax, les plis sous-mammaires, les deux régions scapulaires basses et les cuisses sont atteints : il s'agit d'éléments saillants

dispersés sur un fond rougeâtre et brun, s'accroissant à la rétropression et de consistance cartonnée.

La biopsie cutanée confirme la thésaurismose à la P.V.P. Après 6 ans, ce traitement est définitivement remplacé par le Diabénène.

C'est alors que la malade consulte pour *gonalgie* avec hydarthrose bilatérale ; la ponction évacue un liquide paucicellulaire de type mécanique.

Les radiographies du genou droit sont normales. Par contre, l'on constate une augmentation de volume des parties molles du tiers inférieur de la cuisse ainsi qu'un infarctus osseux dans la métaphyse du fémur.

Le genou gauche ne présente aucune anomalie radiologique. Les radiographies du squelette ne montrent qu'une image de condensation du 1/3 inférieur du radius gauche, de la taille d'un noyau d'olive et une augmentation de l'épaisseur de la corticale des métacarpiens et de la boîte crânienne.

La biopsie du genou droit met en évidence la P.V.P. dans le tissu synovial .

XIII - DELABARRE, PAOLAGGI, BASSET (1ère observation) (1964) (48).

Homme de 55 ans souffrant de polyurie et polydypsie depuis 23 ans, traité par post-hypophyse P.V.P. pendant 13 ans.

Le tableau clinique s'installe progressivement

Trois ans après le début du traitement, apparaissent des *douleurs des membres inférieurs* d'abord sourdes puis à type d'arthralgies

Neuf ans plus tard s'installe une *hépatomégalie* douloureuse ; de volumineux nodules indolores sont palpés dans les régions fessières.

Le bilan confirme alors l'atteinte par la P.V.P. :

- 1) *Les radiographies osseuses* mettent en évidence d'importantes lésions des extrémités supérieures du fémur et de l'humérus : l'os est densifié et remanié par un processus de condensation et de minuscule plages de décalcification.
- 2) *La biopsie osseuse* montre que les fragments sont le siège d'un remaniement et d'une surcharge ; la moelle contient des cellules bourrées d'inclusions polymorphes.

3) *La biopsie pulmonaire* met en évidence de grandes cellules histiocytaires dans la zone sous-pleurale.

4) *La biopsie hépatique* est positive.

XIV - DELBARRE, PAOLAGGI, BASSET (2ème observation) (1964) (48).

Femme de 46 ans consultant pour *ostéonécrose de la tête fémorale*, diabète insipide, asthme et troubles digestifs.

Le diabète insipide est traité depuis dix ans par injections intramusculaires de post-hypophyse P.V.P. (2 ml/24 h) ayant provoqué des *indurations fessières* et des abcès.

Les têtes fémorales présentaient de nombreux microgécodes à la radiographie.

L'examen clinique montre une *hépatosplénomégalie*.

La *ponction ganglionnaire et la biopsie osseuse* mettent en évidence des cellules réticulaires contenant des inclusions d'aspect muqueux .

Les réactions mettant en évidence la P.V.P. sont positives sur tous les prélèvements.

XV - DUPONT et LACHAPELLE (1964) (Observation princeps) (50).

Femme de 36 ans atteinte d'un important diabète insipide (20 litres/jour), traitée pendant six ans par des injections sous cutanées de post-hypophyse polyvidone.

Après 3 ans apparaissent les premières *lésions cutanées* précédées de prurit ; ce sont de petites papules arrondies à peine saillantes, de trois à quatre millimètres de diamètre à la base du cou ainsi qu'à la partie haute du thorax. La taille et les membres sont légèrement touchés.

La biopsie de ces éléments permet de mettre en évidence la P.V.P.

L'arrêt du traitement amène une disparition du prurit et aucun élément nouveau n'apparaît.

XVI - L'EPEE, LANZARIN, DOIGNON, DUTASTA, N'DOKY -

Femme de 42 ans présentant un diabète insipide vrai post traumatique.

Vingt mois après le début d'un traitement substitutif à base d'injections intramusculaires quotidiennes de post hypophyse polyvidone apparaissent des manifestations cliniques de *thésaurismose cutanée* : pigmentation du visage et du cou ainsi que des plis sous mammaires. La biopsie montre que les cellules sont bourrées de P.V.P. Les cellules du derme présentent une surcharge lipidique considérable qui serait une xanthomisation secondaire.

Les radiographies systématiques du squelette montrent, au niveau du radius et de la métaphyse inférieure du fémur droit des *aspects d'infarctus osseux*.

XVII - FOSSATI, DUPONT, CAPPVEN, DECOULX, LINQUETTE (1972) (57).

Femme de 45 ans souffrant d'un syndrome polyuro-polydypsique apparu à l'âge de 13 ans. Un traitement par post hypophyse polyvidone est entrepris 20 ans plus tard qui s'échelonne sur 13 ans à raison de 40 unités par jour réparties en 4 injections.

L'échec d'autres thérapeutiques amènent la malade à consulter et l'on découvre alors une *hépatomégalie* ferme, indolore, débordant de deux travers de doigts le rebord costal. Sa surface est fine et régulière et l'examen ne met en évidence ni reflux hépatojugulaire, ni hypertension portale ni splénomégalie.

L'interrogatoire ne retrouve aucun antécédent biliaire ni hépatique. Les examens biologiques et le bilan hépatique sont normaux, la potomanie est affirmée. La ponction-biopsie hépatique permet de préciser l'aspect du parenchyme hépatique : les hépatocytes sont surchargés par un matériel granulaire tandis que les cellules de Kupfer, turgescents, contiennent une substance amorphe. Dans les deux cas les colorations mettent en évidence la polyvinyl pyrrolidone.

XVIII - GENIAUX, ROLLIER, LAZRAK, M'SEFFAR, IDRISSE (1972) (68).

Femme âgée de 40 ans, présentant en 1967 à la suite d'un traumatisme psychologique un syndrome polyuro-polydypsique grave. Un an plus tard, elle reçoit 1 cm³ de post hypophyse retard en injections intramusculaires pendant 31 mois consécutifs. Un an après le début de ce traitement, on note l'apparition des premiers *éléments cutanés* au niveau du menton. Il s'agit de maculo-papules lichénoïdes, rouge-brun, qui confluent peu à peu en placards à peu près symétriques, sur le pourtour de la bouche, le front, les régions rétro-auriculaires, la nuque, le décolleté, le dos, les plis sous-mammaires et les faces latérales de l'abdomen et du thorax.

Des papules chamois d'aspect xanthomateux sont visibles sur le fond rouge-brun. Les lipides totaux sont à 8 grammes par litre et le cholestérol à 3 grammes par litre. La biopsie cutanée montre l'existence d'une surcharge lipidique intracellulaire surajoutée au dépôt médicamenteux.

XIX - GILLES J.C. (1969) (70).

Femme de 38 ans, atteinte d'un syndrome polyuro-polydypsique après un traumatisme crânien, traitée par la post hypophyse, d'abord en prises nasales puis en injections intramusculaires. Le diabète insipide est affirmé un an plus tard.

Deux ans après le début des injections intra-musculaires apparaît une *éruption cutanée* au niveau du décolleté qui s'étend progressivement au thorax, au dos et aux membres alors que la malade continue le même traitement. Quatre années plus tard le tableau dermatologique se présente ainsi :

- Éléments arrondis de coloration rouge vif de 2 à 3 cm de diamètre, nettement infiltrés mais mobiles sur la partie profonde de la peau au nombre d'une centaine, groupés surtout sur les faces latérales du cou et du décolleté.
- Au-dessous de la ceinture les éléments ont parfois un aspect différent : nodosités de la grosseur d'un pois, de consistance dure, adhérentes à la peau.
- Léger prurit sans lésion de grattage.
- Aucun phénomène douloureux aux points d'injections ni infiltration profonde à ce niveau.

- Les biopsies cutanées confirment la présence de P.V.P.
- La malade se plaint *de manifestations auriculaires*
- Douleurs des épaules, des coudes et des doigts
- Hydarthrose des deux genoux contemporaine des lésions cutanées. Le liquide de ponction d'aspect inflammatoire ne contient pas de P.V.P.
- Les radiographies osseuses sont négatives.
- L'examen anatomopathologique après synovectomie est en faveur de la thésaurisme à la P.V.P.

Après remplacement de la post-hypophyse P.V.P. par le Tannate de Pitressine, les anciens éléments cutanés ont pâli et aucun nouvel élément n'est apparu. De même les résultats fonctionnels après synovectomie furent excellents.

XX - GRUNFELD, MONTERA, BERRI, REVEILLAUD (1968) (74)

Femme de 46 ans hospitalisée pour néphropathie chronique avec insuffisance rénale et hypertension artérielle. Elle souffre d'un très important syndrome polyuro-polydypsique depuis 23 ans traité par post hypophyse d'abord par voie nasale puis en intra-musculaires qui provoquent de nombreux dépôts aux points d'injection.

L'examen clinique met en évidence :

- *Des dépôts sous-cutanés* à l'angle interne des paupières supérieures.
- Une *hépatosplénomégalie* : La biopsie hépatique montre une surcharge en PVP.
- Une image pulmonaire réticulo miliaire.
- *La biopsie rénale* montre des lésions glomérulaires, tubulaires et vasculaires. Dans l'interstitium les macrophages sont chargés de P.V.P. de même que dans la graisse périrénale.

XXI - LE COULANT, LEURET, TEXIER, GENIAUX, TAMISIER (114) (1967).

Femme de 43 ans victime d'un accident de la circulation qui est suivi quelques temps après d'un syndrome polyuro-polydypsique traité par la post hypophyse P.V.P. en injections sous cutanées (2 à 4 cm³ par jour).

Deux mois après survient une *éruption d'éléments érythémato-papuleux* sur le front, les joues, le menton, le cou et les plis sous-mammaires. Apparemment ensuite des tâches jaunes évoquant une dermatose de surcharge.

XXII - PERRET (1970) (1 ère observation) (152).

Femme de 54 ans atteinte d'un syndrome polyuro polydypsique après un choc émotionnel et traitée par dix unités de post hypophyse polyvidone par jour.

Un an plus tard apparaissent des douleurs et du prurit aux points d'injection. Les injections, un moment remplacées par des prises nasales sont reprises de son propre chef par la malade.

Quatre ans plus tard, se manifeste une *atteinte pulmonaire* :

- Épisode pseudo-grippal avec toux, sans expectoration, fébricule à 38° le soir et asthénie, petit amaigrissement.
- La radiographie pulmonaire montre une image de miliaire réticulo-nodulaire diffuse dans les deux champs pulmonaire.
- La cuti est positive mais le bilan tuberculeux est négatif.
- Après la découverte d'anticorps sériques précipitant vis à vis de la poudre de post hypophyse les opacités miliaries sont considérées comme une réponse immunologique tissulaire aux antigènes de porc contenus dans la poudre de post-hypophyse inhalée par la malade.

Deux ans après le début du traitement, apparaît d'autre part l'*atteinte cutanée*, sous forme d'un érythème prurigineux du visage, du décolleté et des avant-bras. Sur les lésions est apparu ensuite, un semis de papules de couleur jaune recouvrant partiellement l'érythème.

Plus tard apparaissent des papules isolées sur la face antérieure des cuisses et les fesses.

On ne note ailleurs qu'une légère hypertrophie du lobe droit hépatique.

Les différentes biopsies pratiquées mettent en évidence un aspect histopathologique de *thésaurismose cutanée, hépatique et pulmonaire par la P.V.P.*

XXIII - PERRET (2ème observation) (1970) (152)

Femme de 53 ans porteuse d'un syndrome polyuro polydypsique depuis l'enfance et traitée depuis 3 ans par 10 unités de post hypophyse polyvidone deux fois par semaine.

La malade se plaint alors d'accès de prurit lors de l'injection du produit.

L'examen des téguments montre une *infiltration discrète de la région épigastrique*.

L'étude en microscopie électronique confirme l'infiltration par la P.V.P.

XXIV - RIMBAUD, MARTY, MEYNADIER, GUILHOU (1971) (164).

Malade traité par prises nasales de post hypophyse puis par post hypophyse polyvidone à la dose de 10 à 15 unités par jour pendant 19 mois pour un diabète insipide apparu à l'âge de 6 ans après un traumatisme crânien.

Ce patient est suivi pour acnée polymorphe à la partie supérieure du thorax et au visage, non aggravée au début par le traitement à la P.V.P. Lors d'une hospitalisation, l'attention est attirée par la persistance de *plaquards infiltrés brun-jau-nâtre dans la région cervicale et thoracique*. La biopsie de peau, même en territoire sain, met en évidence de la polyvinyl pyrrolidone.

La *ponction-biopsie du foie* révèle l'existence de matériel de surcharge (P.V.P.).

XXV - WIDGREN (1965) (192).

Homme de 35 ans consultant pour des adénopathies axillaires gauches datant de 5 ans et gonflement du bras gauche.

La biopsie ganglionnaire et le prélèvement sur le bras enflé mettent en évidence la polyvinyl pyrrolidone.

Cette dernière est rattachée à un goutte à goutte lors d'un coma pour une intoxication chronique au gaz carbonique.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES OBSERVATIONS.

Obs.	Sexe	Age	Affection en cause	Médicament	Voie d'administration	Dose requé	Durée	Temps de latence
1	F	37	Diabète insipide	Post-hypophyse PVP	I. M.	?	1 an	1 an
2	F	53	Cervicarthrose	Séti-retard	I. M.	36 gr	1 an	1 an
3	F	55	Néuralgie cervico brachiale	Séti-retard	I. M.	108 gr	9 ans	9 ans
4	F	54	Diabète insipide	Post-hypophyse PVP	I. M.+ prises nasales	3000 gr	13 ans	13 ans
5	M	37	Potomanie	Post-hypophyse PVP	I. M.	230 gr	4 ans	4 ans
6	F	74	Diabète insipide	Post-hypophyse PVP	I. M.	240 gr	3 ans 1/2	3 ans 1/2
7	F	69	Potomanie	Post-hypophyse PVP	I. M.	1100 gr	10 ans	10 ans
8	M	45	Diabète insipide	Post-hypophyse pVP	I. M.	2500 gr	14 ans	14 ans
9	F	63	Affection rhumatismale	Soufre+Iode+Subtosan	I. M.	?	8 ans	8 ans
10	F	35	Hypovolémie	Subtosan	I. V.	?	1 injection	?
11	M	35	Diabète insipide	Post-hypophyse PVP	I. M.+prises nasales	?	5 ans	4 ans
12	F	48	Diabète insipide	Post-hypophyse PVP	I. M.+prises nasales	?	6 mois	?
13	M	55	Diabète insipide	Post-hypophyse PVP	I. M.	2000 gr	20 ans	3 ans
14	F	46	Diabète insipide	Post-hypophyse PVP	I. M.	1800 gr	10 ans	10 ans
15	F	36	Diabète insipide	Post-hypophyse PVP	Sous cutanées	1200 gr	6 ans	6 ans

Obs.	Sexe	Age	Affection en cause	Médicament	Voie d'administration	Dose reçue	Durée	Temps de latence
16	F	42	Diabète insipide	Post-hypophyse PVP	I. M.	?	20 mois	20 mois
17	F	45	Syndrome polyuropolydypsique	Post-hypophyse PVP	I. M.	?	13 ans	13 ans
18	F	40	Syndrome polyuropolydypsique	Post-hypophyse PVP	I. M.	?	31 mois	1 an
19	F	38	Diabète insipide	Post-hypophyse PVP	I. M. + prises nasales	?	?	2 ans
20	F	46	Diabète insipide	Post-hypophyse PVP	I. M. + prises nasales	1900 gr	19 ans	?
21	F	48	Diabète insipide	Post-hypophyse PVP	Sous cutanées	840 gr	3 ans	2 mois
22	F	54	Diabète insipide	Post-hypophyse PVP	Sous cutanée	240 gr	6 ans	6 ans
23	M	53	Syndrome polyuropolydypsique	Post-hypophyse PVP	I. M.	62 gr	3 ans	3 ans
24	M	?	Diabète insipide	Post-hypophyse PVP	I. M. + prises nasales	?	?	19 mois
25	M	35	Coma	Subrosan	I. V.	?	1 injection	?

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES ATTEINTES PAR LA P V P

Observations	Peau	Os et articulations	Points d'injection	Foie	Reins	Ganglions	Poumons	Grand épiploon
1	+	+						
2		+						
3		+						
4		+	+	+	+			
5	+							
6	+							
7	+							
8	+							
9			+					
10						+		
11								+
12	+	+						
13		+	+	+			?	
14		+	+	+		+		
15	+							
16	+	+						
17				+				
18	+							

Observations	Peau	Os et articulations	Points d'injection	Foie	Reins	Ganglions	Poumons	Grand épiploon
19	+	+						
20	+		+	+			?	
21	+							
22	+			+			+	
23	+			;				
24	+			+				
25			+			+		

OBSERVATION PERSONNELLE.

Madame Hélène C..., née en 1917, sans antécédent pathologique notable, présente à la suite de graves problèmes familiaux un important syndrome polyuro polydysique.

En 1967 le Professeur CUVELIER fait le diagnostic de diabète insipide et conseille un traitement par post-hypophyse polyvidone qui sera poursuivi pendant deux ans environ. Les injections sont douloureuses et mal supportées par la malade qui essaye ensuite des prises nasales par poudre mais sans amélioration.

En 1969 le Diabinèse est essayé avec succès : depuis cette époque la malade est sous ce traitement.

Les premiers troubles se manifestent en 1968 par l'apparition d'une masse indurée de la fesse droite, suivie d'une fièvre au long cours avec vomissements et altération de l'état général.

Madame C ... est hospitalisée pour la première fois à cette occasion.

1ère hospitalisation : Service du Professeur PETIT
du 30 Septembre au 2 Décembre 1968.

A l'entrée l'état général est altéré avec chute tensionnelle à 9/6.

Le bilan montre des signes inflammatoires :

- hyperleucocytose à 10500
- vitesse de sédimentation à 62 mm à la première heure.
- électrophorèse avec augmentation des alpha 2 globulines (et hypoprotidémie à 40 g/l).

Le bilan ionique est normal ainsi que le bilan rénal. La cuti est positive.

Les sérodiagnostics de Wright et de Vidal sont négatifs à trois reprises, de même que les différentes cyto bactériologies urinaires comportant les recherches systématiques de bacilles de Koch. La recherche des virus est négative.

Les hémocultures ont permis de noter une fois une positivité au Moraxella. Un traitement par antibiotiques est institué (Gentalline à l'antibiogramme). La fièvre persiste avec des pics à 39° ; les vomissements sont fréquents.

Le fond d'œil est sensiblement normal.

Les tubages gastriques après histamine concluent à une achlorhydrie basale qui s'améliore sous l'action de l'histamine permettant le diagnostic de gastrite fonctionnelle.

Une ponction lombaire est normale.

L'étude des produits de la digestion ne montre pas d'anomalie du résidu protidique et lipidique ; seul est à noter un léger excès d'amidon. La recherche des parasites est négative.

Le bilan radiologique est normal (radiographies pulmonaires, transit oeso-gastro-duodénal, lavement baryté, biligraphie, urographie intraveineuse). Cependant au cours de ces examens on note *une géode osseuse de l'articulation sacro-iliaque droite, de la branche ischio pubienne gauche et de l'extrémité supérieure du fémur droit.*

Ces éléments nouveaux orientent vers la recherche d'un myélome . Mais les ponctions de moëlle successives ne montrent ni plasmocytose ni cellules néoplasiques.

La recherche de protéinurie de Bence-Jones est également négative. L'immunoélectrophorèse ne confirme pas l'hypothèse (l'augmentation des alpha2 globulines se fait aux dépens de l'haptoglobine et les IgM sont modérément augmentées).

Les phosphatases acides et alcalines sont normales.

On pense alors à un cancer métastatique.

La scintigraphie révèle un lobe hépatique droit hypertrophié. Il n'y a pas de lacune.

Sur le plan endocrinien on note un abaissement notable du taux des 17 ceto et 17 OH.

Lorsque la malade sort du service l'état général est bon, les vomissements arrêtés et la température normale. La masse fibreuse de la fesse droite est considérée comme étant sans rapport avec l'hyperthermie dont il n'a pas été retrouvé l'origine ; le Moraxella est finalement considéré comme une souillure.

2ème hospitalisation : Service du Docteur CHEMINAT
du 13 janvier au 14 février 1972.

Mme C.. est hospitalisée de nouveau trois ans plus tard pour un tableau identique : *fièvre, troubles digestifs et tuméfaction dure et douloureuse au niveau de la fesse droite.*

- La vitesse de sédimentation est à 110 millimètres à la première heure.
- La leucocytose est à 10 000 avec 70 p. 100 de polynucléaires.
- Les hémocultures successives sont négatives.
- Le médullogramme est normal.
- Les examens du transit oéo-gastro-duodénal sont normaux.

L'attention est par contre attirée sur le poumon : les *radiographies révèlent une opacité peu dense du sommet gauche et une image réticulaire des deux bases ;* on a constaté, d'autre part, une hypoxie légère à 92 p. 100 et une hypocapnie à 35 mm.

Un bilan complet du squelette est aussi effectué qui montre une extension considérable des lésions notées en 1968 :

- *lacunes osseuses* arrondies et bien délimitées sur la *voûte crânienne*. La selle turcique est légèrement ballonnée.
- *destruction* considérable du rebord supérieur des *deux branches horizontales des deux maxillaires inférieurs*.
- *Modification de la structure osseuse du bassin* où l'on note en particulier des raréfactions de la trame osseuse au niveau du toit du cotyle gauche ainsi qu'à la partie supérieure de la *diaphyse fémorale* droite. Une image encore plus patente de l'*ischion* gauche pose même le problème d'une fracture pathologique. De plus, des *lacunes osseuses multiples sont retrouvées sur les humérus, les radius, les cubitus, les tibias et les péronés*.

Devant ce tableau, le diagnostic d'une maladie de Hand Schüller Christian est évoqué qui aurait permis de regrouper diabète insipide, lacunes osseuses et fibrose pulmonaire. Mais les lésions cutanées (placard infiltratif fessier) n'évoquent pas une localisation de cette maladie et les lacunes osseuses du crâne sont trop régulières, et ne vont pas avec l'aspect classique en carte de géographie (Professeur RAMPON).

Un prélèvement fessier est effectué par le Docteur ROUGIER et analysé au laboratoire d'Anatomie Pathologique (Professeur LAGUILLAUMIE) : « *Tissus scléreux lobulant la graisse qui montre des plages lipophagiques . En une zone dans le tissu conjonctif scléreux, on note des cellules géantes macrophagiques en voie de sclérose. Il s'agit donc ici d'une réaction à corps étranger , probablement médicamenteux* ».

Les injections de post-hypophyse polyvidone comme traitement antérieur du diabète insipide conduisent donc à la recherche de polyvinyl pyrrolidone.

Un compte rendu complémentaire apporte la confirmation (Docteur FONCK) : « *Après coloration spéciale par le Chlorazol Fast Pink, j'ai pu mettre en évidence au sein du granulome précédemment décrit d'assez nombreux amas de polyvinyl pyrrolidone, à localisation intracellulaire. En conclusion, il s'agit donc d'un corps étranger de type résorptif, organisé autour de la Polyvinyl Pyrrolidone* ».

Le diagnostic s'oriente donc vers une maladie de DUPONT et LACHAPELLE (thésaurismose cutané-viscérale à la P.V.P.)

Faute de pouvoir éliminer le produit ainsi stocké, seule une thérapeutique symptomatique est administrée et l'Indocid a un effet très favorable sur la fièvre et l'état général.

Sur le plan du diabète insipide des accidents hypoglycémiques conduisent à la substitution du Diabinèse par le Clofibrate mais les résultats médiocres font reprendre le Diabinèse à la dose plus faible de 1 comprimé par jour.

La malade quitte le service avec une V.S. à 80 mm et une leucocytose à 7900/mm³.

3ème hospitalisation : Service du Professeur TERRASSE.
(Novembre 1972 - Mars 1973).

Madame C... est hospitalisée de nouveau quelques mois plus tard pour douleurs diffuses, altération de l'état général avec poussées fébriles survenant tous les trois à quatre jours et tuméfaction douloureuse de la fesse droite lors de ces poussées.

L'examen somatique montre une *volumineuse tuméfaction siégeant surtout au niveau de la fesse droite* et beaucoup moins importante au niveau de la gauche. La peau est adhérente adhérente à la tumeur et l'on note par moment une augmentation de la chaleur locale.

Sur le plan digestif on note une légère hépatomégalie à deux travers de doigts.

Un bilan hépatique complet est pratiqué : tous les résultats sont normaux
taux de prothrombine : 98 p. 100

électrophorèse : alpha 1 : 7 alpha 2 : 16 bêta : 14 gamma : 18

tests hépatiques : Kunkel phénol : 30

Mac Lagan : 10

Gros : 2

transaminases : S.G.O.T. : 8 S.G.P.T. : 9

cholestérol : 1,80 g/l.

épreuve à la B.S.P. normale

la scintigraphie hépatique révèle une fixation un peu hétérogène.

la laparoscopie montre un aspect macroscopique sensiblement normal.

L'examen microscopique montre une discrète stéatose macro vésiculaire atteignant 5 p. 100 des hépatocytes et une très discrète sclérose péri portale.

L'examen de l'appareil pulmonaire ne retrouve qu'une dyspnée d'effort et la radiographie montre une arborescence broncho-hilaire un peu augmentée. Les tests d'exploration fonctionnelle et la diffusion alvéolo capillaire sont normaux.

L'appareil urinaire est par contre touché de façon importante. Si l'urée est sensiblement normale évoluant entre 0,19 et 0,50 g/l, la clearance à la créatinine à 34 ml.mn signant une insuffisance rénale. La malade présente un épisode de pyrexie avec hématurie.

L'urographie intra-veineuse pratiquée à deux reprises et sous perfusion met en évidence une *hydronéphrose totale à droite et localisée au groupe caliciel supérieur à gauche avec* un uretère dilaté dans la portion lombaire.

Deux diagnostics sont alors évoqués pour expliquer ces phénomènes : soit une néphropathie intersticielle due à la présence de polyvinyl pyrrolidone, soit une fibrose rétropéritonéale avec enserrement des uretères, l'aspect des uretères sur les clichés n'étant cependant pas en faveur de la deuxième hypothèse.

La ponction biopsie du rein n'a malheureusement pas permis de trancher le problème de façon définitive car elle est dépourvue de parenchyme rénal. Le tissu scléro-adipeux ramené contient par contre des dépôts de P.V.P.

Une exploration prescalénique n'a pas permis de trouver de ganglion pour préciser une éventuelle infiltration ganglionnaire à la P.V.P.

De même l'étude de deux prélèvements de peau est négative.

L'exploration du transit digestif n'a pas révélé d'anomalie.

Le bilan biologique a montré :

- une petite anémie à 3700000
- une V.S. très augmentée à 177 mm
- des hémocultures toujours négatives.

La malade est alors adressée dans le service du professeur BOURDEIX pour *exérèse de la tumeur de la fesse* dans l'espoir de faire cesser ainsi les embols à la P.V.P. qui semblent à l'origine du syndrome inflammatoire.

Cette ablation se révèle extrêmement difficile et très délabrante du fait de l'absence de plans de clivage; la tumeur ne peut être enlevée en entier car elle déborde très largement sur la région sacrée et elle adhère au plus profond.

La pièce opératoire est de 1.300 kg d'aspect discoïde, mesurant 27 cm dans son grand axe, 8 cm sur la plus grande épaisseur.

A la coupe, présence d'une structure scléro-adipeuse. Les tractus fibreux présentent un aspect grossièrement fasciculé.

Histologiquement cette masse est constituée par un tissu conjonctif très dense, sclérohyalin enserrant de petites zones de tissu cellulo-dipeux. Le conjonctif est peu cellulaire. Il s'agit manifestement là d'une réaction conjonctive et non pas d'une tumeur. La recherche histo-chimique de la P.V.P. s'est révélée positive : *il s'agit donc bien d'une pseudo tumeur due à la P.V.P.* (Professeur de La GUILLAUMIE).

Dans les suites opératoires la maladie présente une altération très sévère de l'état général avec vomissements et tension effondrée.

Le diagnostic d'une *insuffisance surrénale aigue* probablement secondaire à l'infiltration de cette glande par la P.V.P. est évoqué.

Devant l'urgence il n'a pas été possible de pratiquer un dosage du cortisol plasmatique et la malade est placée de suite sous hydrocortisone. L'amélioration a été très rapide. Nous avons pu quelques mois plus tard arrêter l'hormonothérapie substitutive pendant 48 heures : il existe un effondrement des 17 céto-stéroïdes qui sont indosables ainsi que le cortisol plasmatique.

Les injections d'hydrocortisone, d'abord très élevées à 200 mg sont progressivement diminuées puis remplacées par la voie orale à raison de 60 mg puis 30 mg par jour . Le Syncortil a été associé à cette thérapeutique.

En cours d'hospitalisation une infection urinaire à *Klebsiella* d'origine hospitalière vraisemblable fut très difficile à juguler ; mais elle ne semble pas aggraver l'insuffisance rénale.

La clearance à la créatinine est toujours aux alentours de 40 ml/mn. Nous regrettons qu'une nouvelle ponction biopsie du rein n'ait pu être effectuée à ce moment là, mais la plaie de la fesse n'étant pas cicatrisée on risquait une infection. Par contre il est pratiquée une biopsie osseuse qui ramène une moelle légèrement fibreuse et très peu abondante. On ne retrouve pas de P.V.P. sur ce prélèvement qui a probablement été réalisé dans une zone indemne.

Les examens ophtalmologiques et O.R.L. sont normaux.

Sous traitement substitutif les signes digestifs et l'asthénie rétrocedent et Madame C... quitte le Service malgré une cicatrisation incomplète de sa plaie opératoire.

Après l'intervention les poussées fébriles ont cessé.

Au cours des seize mois qui suivent Mme C... revient à *cinq reprises* dans le Service du Professeur TERRASSE pour des bilans.

L'état général s'est considérablement amélioré (prise de poids de 10 kg) après la cicatrisation de la fesse.

Mais les épisodes hyperthermiques avec vomissements réapparaissent peu à peu.

La V.S. varie entre 50 et 80 mm à la première heure. Le bilan radiologique osseux et rénal ne montre aucun changement par rapport aux images antérieures.

Mais la malade refuse une nouvelle biopsie, cette fois possible.

9ème hospitalisation : (Service du Professeur TERRASSE) Octobre 1974.

Madame C... revient au cours d'une nouvelle crise avec fièvre et vomissements mais avec en plus une importante altération de l'état général. Malgré la déshydratation de l'entrée le bilan électrolytique n'est pas perturbé.

Un essai d'arrêt du traitement à l'hydrocortisone a été tenté mais à dû être stoppé au bout de 48 heures devant un état de choc avec déshydratation importante et chute tensionnelle. L'hydrocortisone a été reprise à raison de 50 mg/jour en intra-veineuse. Les dosages de la cortisolémie sont toujours aussi bas : 1,2 $\mu\text{g} \%$, 2,9 $\mu\text{g} \%$.

Si la numération formule sanguine est normale, la V.S. est toujours à 100 mm à la première heure.

La recherche d'une lithiase vésiculaire pouvant expliquer les vomissements s'avère négative. Ceux-ci semblent donc bien en rapport avec la thésaurismose à la P.V.P.

Au cours de cette hospitalisation a été découvert un T.P. à 21 p. 100. Un test de Kohler a été pratiqué, montrant que le T.P. remontait à 100 p. 100 après quelques jours de traitement par la vitamine K1. Ce traitement est donc conseillé pour prévenir les risques d'hémorragies.

10ème hospitalisation : (Service du Professeur TERRASSE) Février 1975.

Madame C... est admise à nouveau dans le service pour une exophtalmie bilatérale et très importante apparue récemment et augmentant beaucoup après les épisodes de température - vomissements qui surviennent tous les cinq jours environ.

A l'entrée la numération formule sanguine montre une hyperleucocytose à 11 600 avec une polynucléose à 70 p. 100 et la V.S. est à 132 mm à la première heure. L'électrophorèse est normale.

L'exploration thyroïdienne donne des résultats satisfaisants :

- Thyroxine circulante : $4\mu\text{g} / 100 \text{ ml}$ (Normale : 5 à 11)
- Test de Hamolsky : 25 p. 100 (Normale : 25 à 35 %)
- Index de thyroxine libre : 1 (Normale : 1,3 - 4,5)
- T.S.H. : $10,4 \mu\text{U/ml}$ (normale : 3,6 à 10,7).
- L'hémagglutination à la thyroglobuline : positif à 1/25ème

Le professeur SOLÉ pense qu'il s'agit d'une exophtalmie œdémateuse et conseille la corticothérapie à forte dose (Solumédrol : 120 mg/jour) et le collyre à l'Isméline (cette exophtalmie pourrait être expliquée par des lésions osseuses de l'orbite). La radio pratiquée est en fait négative.

Sous ce traitement, l'exophtalmie disparaît presque totalement et l'état général de la malade est complètement transformé.

Si la dernière numération formule sanguine montre une hyperleucocytose à 23 300 avec une polynucléose à 84 p. 100, la vitesse de sédimentation est par contre normale (1 mm à la première heure).

Après 15 jours de ce traitement à dose dégressive (30 mg/j. en dernier) Madame C... quitte le service avec comme traitement : 30 mg de delta cortisone par jour et trois comprimés de Chloraminophène comme thérapeutique immunosuppressive.

Malheureusement ce dernier épisode n'est pas aussi heureux que nous l'espérons car Madame C... revient une fois encore trois mois plus tard avec de nouveau des troubles digestifs, de la fièvre et une nouvelle poussée d'exophtalmie, cette fois accompagnés d'une baisse importante de l'acuité visuelle.

Les grosses doses de corticothérapie sont reprises et une nouvelle radiographie des orbites pratiquée, toujours normale.

EN RÉSUMÉ.

Madame C... présente certainement une thésaurismose à la P.V.P. à localisations multiples : fesse (au lieu d'injection) , os (malgré la négativité de la biopsie les lésions osseuses radiographiques sont typiques), surrénales, rénale possible (nous regrettons l'absence de biopsie du parenchyme) et peut être pulmonaire et oculaire.

Nous discuterons tous ces points au cours de l'étude comparative avec les observations antérieures.

ÉTUDE COMPARATIVE DES OBSERVATIONS.

L'observation personnelle que nous apportons au dossier de la maladie polyvinylique permet donc une étude comparative portant sur vingt six cas.

I - ÉTIOLOGIE.

1 - Age et sexe :

Notre malade ne fait qu'accroître la forte prédominance féminine signalée par tous les auteurs. Sur 26 cas on ne retrouve que 7 hommes.

Les âges extrêmes retrouvés sont : 35 ans et 74 ans.

La répartition des âges au moment de la découverte de la thésaurismose s'établit ainsi :

— Moins de 40 ans	:	7
— Entre 40 et 50 ans	:	8
— Entre 50 et 60 ans	:	7
— Plus de 60 ans	:	3

(L'âge n'a pas été précisé dans un cas).

En fait il convient de remarquer que l'âge auquel est découverte la thésaurismose est fonction de l'âge d'apparition de la maladie ayant entraîné le traitement en cause et du temps de latence ayant précédé l'apparition des signes d'appel. Nous essayerons dans les lignes qui suivent de préciser ce dernier point.

2 - Affection traitée : traitement en cause - Temps de latence.

Le syndrome polyuro-polydypsique (diabète insipide ou potomanie) prédomine nettement : 21 cas sur 26. On retrouve quatre fois un syndrome rhumatismal.

Enfin, un autre cas relève d'une hypovolémie qui a du être corrigée par l'administration de macro-molécules lors d'un curetage et le dernier cas est en rapport avec un goutte à goutte au cours d'un coma par intoxication à l'oxyde de carbone.

Le produit en cause dans le syndrome polyuro-polydypsique est toujours la post-hypophyse couplée à la P.V.P. En fait il s'agit le plus souvent de la post-hypophyse polyvidone de Choay.

Pour les syndromes rhumatismaux, le Sėti-Retard est mentionné deux fois pour les deux autres cas, il est seulement fait état d'un produit associant soufre Iode et P.V.P. pour l'autre cas.

Quant aux substances macro-moléculaires il s'agit certainement du Subtosan (cité 1 fois).

Le mode d'administration est clairement défini :

- Intraveineux pour les traitements de substitution du plasma dans les cas d'urgence.
- Intramusculaire avec par deux fois des injections sous-cutanées pour les traitements au long cours. Les prises nasales sont signalées à 7 reprises.

On retrouve là les deux buts thérapeutiques d'utilisation de la P.V.P.

La quantité de P.V.P. administrée dans l'organisme est bien entendu en rapport avec la durée du traitement mais elle est parfois difficile à évaluer. On ne la connaît avec exactitude que lorsque le traitement est suivi rigoureusement pendant un laps de temps bien déterminé.

La quantité la plus importante est évaluée à 3 kg administrés en 9 ans. On trouve également 2500 g. pour 14 ans, 1900 grammes en 19 ans et 1800 g. en 10 ans.

A l'opposé deux thésaurismoses sont signalées pour 36 grammes et 62 grammes (traitements de 1 et 3 ans).

Il convient de mettre à part les injections uniques par voie intra-veineuse.

Le temps de latence avant l'apparition des signes est extrêmement variable: il s'échelonne de 2 mois à 24 ans. Un temps de latence réduit est très utile puisqu'il devrait permettre l'arrêt précoce du traitement et éviter ainsi l'accumulation supplémentaire de P.V.P. dans l'organisme. Mais les faits prouvent que ce n'est pas toujours le cas, la relation de cause à effets entre les signes et le traitement n'étant pas le plus souvent évidente.

Pourquoi le diabète insipide est-il si souvent en cause ? Le problème demeure entier mais on peut apporter deux éléments à la discussion :

- 1 - C'est une affection qui demande un traitement journalier et continu donc très favorable à l'accumulation d'un produit retard dans l'organisme.
- 2 - La post-hypophyse polyvidone s'est toujours montrée très efficace dans le traitement de cette affection. Dans l'utilisation de la P.V.P. comme produit retard, ce produit a certainement été l'un des plus employés.

II - ÉTUDE CLINIQUE.

Nous avons dit dans notre introduction que la thésaurismose à la P.V.P. avait été décrite en premier par les dermatologues : cette préséance est justifiée puisque sur les 26 cas étudiés ici, 15 présentent une atteinte cutanée confirmée par l'histologie.

Viennent ensuite les atteintes osseuses et articulaires au nombre de 10.

Les lésions aux points d'injection avec pour certains cas, la formation de masses sont retrouvées 6 fois.

L'atteinte hépatosplénique est dénombrée 7 fois.

La thésaurismose ganglionnaire est citée 3 fois.

Citons encore : les poumons (2 cas), le rein (2 cas), le grand épiploon 1 cas, la glande surrénale (1 cas).

1 - L'atteinte cutanée :

C'est donc la plus fréquente dans la thésaurismose à la P.V.P. mais heureusement la moins invalidante.

N'étant le plus souvent ni douloureuse ni prurigineuse pour le malade elle se traduit fréquemment par le seul préjudice esthétique.

a) Les aspects morphologiques de ces atteintes se répartissent en trois groupes :

1 - Les papules qui semblent les plus nombreuses .

Elles peuvent apparaître en peau saine ou en surimpression sur des nappes érythémateuses : elles sont alors dispersées dans un premier temps puis confluent pour former des placards très infiltrés jaune ocre.

Dans les régions périorbitaires elles prennent l'allure d'un xanthélasma.

On les retrouve dans les observations suivantes : N° 1, 5, 6, 7, 8, 12, 15, 18, 20, 21, 22.

2 - Les placards infiltratifs sont de couleur érythémateuse.

On les retrouve à six reprises dans cette étude.

Observations N° 8, 12, 16, 18, 23 (placard épigastrique unique) et 24.

3 - Les nodules : ont l'aspect de nodosités de la taille d'un petit pois.

Nous en avons trouvé dans deux observations : N° 1 et 19.

Les couleurs les plus fréquentes de ces atteintes cutanées sont le rouge, le brun chamois et le jaune orangé.

b) Les signes d'accompagnement sont rares :

Le prurit est signalé à cinq reprises :

— il précède l'éruption dans les observations N° 12 et 15.

— il est contemporain de celle-ci pour les N° 19, 22 et 23.

D'autre part une xanthomatose est associée dans les observations 16 et 18.

c) Localisation :

Le visage est touché 8 fois : N° 6, 7, 8, 16, 18, 20, 21, 22.

Le cou est touché 7 fois : N° 5, 12, 15, 16, 19, 21, 24.

Le thorax est touché 8 fois : N° 1, 8, 12, 15, 18, 19, 22, 24.

L'abdomen est touché 3 fois : N° 18, 19, 23.

Les membres 3 fois : N° 1, 12, 22:

d) Évolution favorable après traitement :

Trois auteurs font état d'une amélioration après arrêt du traitement :

N° 8 : atténuation des signes cutanés

N° 15 : disparition du prurit.

N° 19 : pâlissement.

Notre malade n'a jamais présenté de signe cutané pouvant être en rapport avec une thésaurismose.

Deux biopsies cutanées ont été faites qui n'ont jamais permis de retrouver de P.V.P.

On peut conclure que l'atteinte cutanée est une parfaite illustration du polymorphisme de cette maladie : passant presque inaperçue chez l'un, elle va recouvrir presque tout le corps chez un autre ; de même elle peut être d'aspect uniforme ou présenter tous les aspects que nous avons décrits chez un même malade.

2 - L'atteinte ostéo-articulaire.

L'atteinte de l'appareil ostéo-articulaire est la deuxième dans l'ordre de fréquence après l'atteinte cutanée : nous l'avons notée en effet dans neuf observations (N° 1, 2, 3, 4, 12, 13, 14, 17, 19) et elle est présente chez notre malade.

Une remarque s'impose d'emblée : la thésaurismose à la P.V.P. peut donner des manifestations purement osseuses ou purement articulaires, plus rarement les deux à la fois.

La symptomatologie clinique qui attire l'attention est variable :

- Quatre fois (observations N° 1, 2, 12, 19) il s'agit d'une *hydarthrose bilatérale des genoux* (à droite seulement pour N° 12) évoquant un phénomène

arthrosique. Trois fois (observations N° 1, 12, 19) l'atteinte cutanée par la P.V.P. avait fait soupçonner une atteinte articulaire par cette substance. Dans l'observation N° 2 l'atteinte était primitive.

- Une fois (N° 3) le tableau était celui d'une polyarthrite fébrile récidivante. Dans le cas N° 19 il est simplement signalé des arthralgies des épaules, des coudes et des doigts.
- Deux fois (N° 13 et 14) l'atteinte douloureuse touche *deux grosses articulations de façon symétrique* : épaules et genoux (13), hanches (14).
- Deux fois également des *douleurs osseuses* ont attiré l'attention :
 - N° 4 - des rachialgies qui se révélèrent en rapport avec des fractures vertébrales.
 - N° 13 - des rachialgies sans traduction radiologique attirèrent l'attention en même temps que les épaules et les genoux étaient touchés.
- A signaler enfin la découverte de *lésions osseuses lors de radiographies systématiques* sans que le malade ait ressenti de douleurs :
 - Cas n° 16 - Infarctus osseux du radius et de la métaphyse inférieure du fémur droit
 - Dans notre observation personnelle les lésions touchaient : le crâne, le maxillaire inférieur, les humérus, les radius et cubitus., le bassin, les fémurs, les tibias et les péronés.

Les examens biologiques n'apportent que peu de renseignements :

- La V.S. peut être normale ou élevée ;
- la sérologie rhumatismale au cours des épisodes de polyarthrite a toujours été négative ;
- Il en est de même pour la recherche de la P.V.P. dans les liquides de ponctions articulaires.

Les constatations radiologiques sont par contre beaucoup plus intéressantes :

- Il n'a jamais été retrouvé *aucun signe d'altération articulaire* à la radiographie.
- Par contre le tissu osseux est le siège d'importantes modifications de structure :

Cas N° 2 - Hyperclartés multiples et confluentes au niveau des métaphyses inférieures du fémur.

Cas N° 4 - Images géodiques des épiphyses des os longs et de la voûte crânienne

Aspect fibrillaire du bassin

Fractures-tassements de D6 - L1 - L3

Cas N° 12 ; Aspect d'infarctus osseux du tiers inférieur du fémur droit.

Cas N° 13 - Remaniement et condensation de la trame osseuse aux extrémités inférieures des humérus et du fémur :

Cas N° 14 - Nécrose bilatérale des têtes fémorales.

Cas N° 16 - Infarctus osseux du radius et de la métaphyse inférieure du fémur droit.

Dans les cas N° 1, 3, et 19 on ne retrouve pas de traductions radiographiques.

Rappelons les importantes constatations radiologiques rapportées dans notre observation personnelle et qui concordent en tous points avec les descriptions précédentes :

- nombreuses géodes de la voûte crânienne
- Destruction du rebord supérieur des deux branches horizontales des deux maxillaires inférieurs.
- Nombreuses modifications de structure osseuse du bassin, en particulier raréfaction de la trame osseuse au niveau du toit du cotyle gauche et image d'infarctus osseux au-dessus du cotyle droit. L'ischion gauche présente une image de pseudo fracture.
- Raréfaction de la trame osseuse avec zone irrégulière et plages hyperdenses à contours réguliers des humérus, radius, cubitus, fémurs, tibias et péronés.
- Image d'infarctus osseux dans l'extrémité supérieure de la diaphyse du fémur droit.

Les auteurs qui se sont penchés sur ce problème et notamment DAVID-CHAUSSE pensent que ces altérations osseuses (nécroses, infarctus, altération des épiphyses) sont d'origine vasculaire et attribuées aux dépôts vasculaires de la P.V.P. Cette explication est confirmée par les travaux histologiques de BERT (20), BASTIEN (9), LACHAPPELLE et BOULOU (112), VILDE et CAULET (183), THIVOLET (172).

L'étude anatomopathologique du tissu osseux examiné quatre fois (Obs. N° 3, 4, 13, 14) montre une infiltration de la moëlle osseuse.

La biopsie synoviale est positive 5 fois : N° 2, 3, 12, 14, 19).

La seule biopsie osseuse pratiquée sur notre malade n'a mis en évidence qu'une moëlle légèrement fibreuse. Un autre examen fut différé du fait de l'état général de la malade, et certains facteurs psychologiques.

Un point important a attiré notre attention : c'est la non évolutivité des images radiologiques constituées qui ne semblent plus subir ni régression ni aggravation depuis maintenant 3 ans.

Enfin, signalons dans un but thérapeutique, que les synovectomies chirurgicales ont été suivies d'excellents résultats fonctionnels. Nous évoquerons ce point particulier dans le chapitre consacré aux considérations physiopathologiques et à l'aspect thérapeutique de la maladie.

3 - Les atteintes aux points d'injection :

Ces réactions locales en rapport avec les injections intra-musculaires sont retrouvées à six reprises dans la littérature et c'est une des caractéristiques de notre observation personnelle.

Par ordre croissant d'importance on constate :

- Des abcès (observations N° 4 et 14)
- Des nodules indurés (observations N° 9, 13, 14, 20)
- Des masses sous-cutanées : observation N° 9 et 25 ainsi que dans notre observation.

Dans le cas de Mme C... l'évolution clinique de cette masse s'est étendue sur quatre ans avec augmentation de volume, douleurs, rougeurs de la peau. Le rythme de ces manifestations était en rapport avec les épisodes fébriles accompagnés de vomissements qui se répètent à intervalles de plus en plus rapprochés à mesure qu'évolue la maladie.

L'exérèse a donc été décidée dans le double but de soulager localement la malade et de supprimer de l'organisme le foyer principal d'accumulation de la P.V.P., foyer d'où nous pensions que s'échappaient des embols multiples.

Contrairement au cas N° 19, l'exérèse et ses suites furent difficiles, comme dans les observations de HONDA et MOTOKI (184) (ceux-ci accusaient la P.V.P. de favoriser la désunion des plaies). Mais la différence d'évolution avec le cas N° 19 réside peut-être dans le double fait que la masse extraite était cinq fois plus grosse et que madame C... présentait une atteinte diffuse de l'organisme avec altération de l'état général alors que la localisation semblait unique dans l'observation sus-citée.

Toutes les analyses histologiques de ces nodules et de ces masses ont montré la présence de granulomes de résorption avec d'importants massifs d'histiocytes vacuolaires polymorphes entourés de sclérose.

4 - Atteinte hépatosplénique.

Si l'hypertrophie de ces deux organes est souvent mentionnée simultanément, seul le foie a fait l'objet d'études histologiques.

L'hépatosplénomégalie est ainsi retrouvée à trois reprises (observations N° 4, 14 et 20).

Une hépatomégalie isolée est citée à trois reprises également : cas N° 13, 17, 22, et n'est douloureuse que dans le premier cas.

A signaler enfin un cas de biopsie positive sans atteinte cliniquement décelable.

La biopsie est six fois positive : N° 4, 13, 17, 20, 22 et 24 : elle montre des dépôts pigmentaires dans les cellules de Kupfer, les espaces portes et les hépatocytes.

Il est à noter que l'hypertrophie est modérée le plus souvent (sauf cas N° 13) et que la fonction hépatique n'est généralement pas perturbée.

Madame C... a présenté une hépatomégalie de deux travers de doigts qui a conduit à un examen isotopique à deux reprises. Par deux fois le lobe droit était hypertrophique mais si en 1968 la fixation était homogène, elle était par contre jugée légèrement hétérogène en 1972. Les examens portant sur la fonction hépatique ont toujours été normaux. Si la biopsie a révélé une légère souffrance elle n'a par contre pas ramené de P.V.P.

L'infiltration de cet organe est donc possible mais certainement dans des proportions modestes.

5 - L'atteinte ganglionnaire.

Cette localisation est retrouvée dans trois observations N° 10 , 14 , 25 avec pour chaque d'entre elles une biopsie positive.

Dans le cas N° 14, (ostéonécrose des têtes fémorales) la localisation ganglionnaire n'est pas précisée.

Par contre pour les deux autres observations des remarques s'imposent :

- 1 - Il s'agit des deux cas où l'administration de P.V.P. s'est faite par voie veineuse sous forme d'une perfusion unique de macro-molécules.
- 2 - La localisation ganglionnaire est toujours axillaire donc certainement en rapport direct avec le lieu d'injection. Cette hypothèse est confirmée par la présence de P.V.P. sur des prélèvements du bras resté enflé dans l'observation N° 27.
- 3 - Pour ces trois cas la localisation ganglionnaire est unique si l'on excepte la présence locale de P.V.P. dans le bras (N° 27). qui pourrait s'expliquer par un accident de perfusion entraînant le passage des macromolécules hors de la veine.
- 4 - On retrouve là l'accumulation préférentielle des macromolécules dans le système réticulo-endothélial constatée lors de l'administration intraveineuse chez les animaux d'expérience.

Madame C... n'a jamais présenté d'adénopathie palpable. Cette constatation a d'ailleurs été confirmée par l'absence d'atteinte ganglionnaire lors d'une biopsie de Daniels.

6 - La localisation rénale.

L'atteinte rénale par accumulation de P.V.P. est évoquée dans l'observation N° 18 devant une hypertension artérielle chez un malade porteuse d'une thésaurismose cutanée.

Cette localisation est confirmée à deux reprises par l'histologie dans les observations N° 4 et 20.

Dans ces deux cas, nous pouvons relever des points communs :

- L'hypertension artérielle : 22/11 pour la première et 22/12 pour la seconde.
- Une anémie à 3 000 000/mm³
- A l'histologie les dépôts de P.V.P. sont retrouvés dans les tubules de façon prédominante, dans l'interstitium et dans les glomérules.

Dans l'observation N° 20, on note en plus :

- Un fond d'œil stade III avec hypertrophie ventriculaire gauche.
- Une urée sanguine s'élevant jusqu'à 144cg/l. avec une clearance uréique comprise entre 13 et 18 ml/mn.
- L'urographie intraveineuse montre une morphologie calicielle normale au niveau du pôle inférieur du rein gauche, l'image pyélocalicielle droite et le volume des reins étant normaux.

Ainsi que nous l'avons rapporté au cours de l'étude des hospitalisations successives, madame C... présente une insuffisance rénale avec une clearance à la créatinine à 30 ml/mn en moyenne et des images pathologiques visualisées lors des urographies intraveineuses (rappelant fortement les modifications rapportées dans l'observation N° 20)

- Hydronéphrose totale à gauche
- Hydronéphrose du groupe caliciel supérieur à gauche avec dilatation de l'uretère dans sa portion lombaire

La tension artérielle souvent basse peut être rapportée à l'insuffisance surrénale.

La discussion s'est donc engagée sur le mécanisme ayant entraîné ces lésions.

La fibrose rétropéritonéale par la P.V.P. a été évoquée mais ne semble pas devoir être retenue pour deux raisons :

- 1 - L'aspect des uretères est sensiblement normal et ne présente pas l'aspect « en chapelet » provoqué par leur enserrement dans les cas de fibrose .
- 2 - Dans cette hypothèse, l'hydronéphrose devrait être globale ; or les groupes caliciels moyens et inférieurs gauches sont normaux.

L'hypothèse de la néphropathie intersticielle est donc la plus vraisemblable et seule l'histologie pourrait affirmer le mécanisme de cette atteinte avec

une absolue certitude. Malheureusement, la première biopsie n'a ramené que du tissu périrénal contenant bien de la P.V.P. Le tissu rénal n'a pu être examiné. La très longue cicatrisation de la plaie opératoire n'a pas permis de recommencer cet examen dans des délais rapides et la malade, éprouvée par l'altération de son état général, refusa toujours par la suite un nouvel examen.

Il est à noter que les lésions sont parfaitement stabilisées.

La localisation rénale est donc possible mais n'a pu être affirmée à ce jour avec certitude.

7 - Localisation pulmonaire.

Cette atteinte est rapportée trois fois dans la littérature :

Observation n° 13 - elle se présente sous la forme d'une dyspnée permanente avec bronchospasme de type asthmatiforme. Une biopsie a montré dans la zone sous pleurale, dans certaines cloisons et dans le conjonctif broncho-vasculaire de grandes cellules de type histiocytaire avec amas granuleux.

Observation n° 20 - Il est seulement fait état d'une image réticulo miliaire à la radiographie pulmonaire.

Observation n° 22 - La clinique est du type d'un épisode pseudo-grippal.

La radiographie montre un aspect de miliaire réticulo nodulaire diffuse des deux champs pulmonaires.

Les investigations tuberculeuses sont négatives de même que la bronchoscopie. Ces manifestations sont considérées comme étant une réponse immunologique tissulaire aux antigènes de porc contenus dans la poudre de post hypophyse.

L'atteinte pulmonaire pourrait occuper une place à part dans les manifestations de la thésaurismose à la P.V.P. de même que l'atteinte ganglionnaire semble surtout le fait des injections intraveineuses, de même il est intéressant de constater que ces trois malades ont utilisé la post hypophyse P.V.P. par voie nasale en plus du traitement habituel par injections intramusculaires.

L'atteinte pulmonaire serait donc probablement due à l'absorption de la P.V.P. par voie aérienne et confirmerait ainsi les observations faites par BERGMAN (18) et EDELTON (55) qui attribuaient les infiltrats pulmonaires de leurs

malades à l'inhalation de laques pour cheveux contenant de la P.V.P.

M.J. PERRET (152) dans sa thèse a rapporté une étude de la physiopathogénie particulière de ces lésions :

- La sclérose n'est probablement que le témoignage d'un processus inflammatoire non spécifique, non résolutif,
- Mais MAHON et SCOTT (122) ont rapporté deux cas de malades traités pour diabète insipide par de la poudre de post hypophyse et qui ont présenté le même type d'images que dans les observations n° 20 et 22 ; ils ont mis en évidence des anticorps précipitant vis à vis des antigènes hypophysaires contenus dans la poudre. Ils en ont conclu à une réaction immune tissulaire ; cette hypothèse est confirmée par PEPYS (1966) (151).
- M. J. PERRET conclue cependant que le phénomène principal est la fibrose pulmonaire due aux dépôts de substances macromoléculaires.

Or dans notre observation personnelle nous avons rapporté :

- 1 - que Mme C... a utilisé de la poudre post-hypophyse P.V.P. car elle ne supportait plus les injections intra-musculaires.
- 2 - qu'une réticulation des deux bases pulmonaires avait été notée en 1972 et avait fait penser un moment à une maladie de Hand-Shüller-Christian avec le diabète insipide et les lacunes osseuses de la voûte crânienne. Ces manifestations radiologiques étaient contemporaines d'une dyspnée. Or ces signes d'atteinte pulmonaire n'ont pas été retrouvés lors des hospitalisations suivantes.

Peut-on penser à une localisation pulmonaire de la P.V.P. . Cette hypothèse pose le problème de l'évolution des lésions par la P.V.P. :

- nous avons vu que les atteintes viscérales profondes semblent remarquablement stables.
- mais il a été constaté plusieurs régressions importantes des lésions dermatologiques après arrêt du traitement par la P.V.P.

Dans le cas particulier de l'atteinte pulmonaire après les prises nasales on peut penser qu'une atteinte peu importante est susceptible d'amélioration après arrêt du traitement, surtout si l'on prend en considération l'hypothèse immunologique.

Par contre dans les cas de fibrose importante la sévérité des manifestations peut aller jusqu'à mettre le pronostic vital en jeu.

8 - Localisation au grand épiploon.

Elle est donc rapportée dans l'observation n° 11 et se présentait sous la forme d'une urgence chirurgicale abdominale. L'appendice et la tête du pancréas étaient aussi le siège d'une infiltration par la P.V.P.

Ce cas unique apporte une preuve supplémentaire que la thésaurismose à la P.V.P. peut toucher n'importe quel organe.

9 - Problèmes particuliers soulevés par notre observation personnelle.

Le cas de Mme C... permet d'apporter de nouveaux éléments de discussion au dossier de la maladie polyvinylique. Ce sont :

- l'insuffisance surrénale
- l'atteinte oculaire
- les épisodes hyperthermiques avec vomissements.

a) *L'insuffisance surrénale :*

Elle est rapportée une fois dans la littérature (cas N° 11) et dans des conditions d'apparition voisines de notre cas : mais elle fut attribuée à un traitement antérieur par les corticoïdes.

Dans le cas de Mme C... l'insuffisance surrénale fut évoquée par Madame le Professeur MOINADE dans les suites de l'exérèse chirurgicale de la tumeur de la fesse. La malade présentait alors des vomissements, une altération très importante de l'état général et une tension artérielle basse. Devant l'urgence, un traitement par l'hydrocortisone par voie intraveineuse fut immédiatement entrepris, qui amena une amélioration très rapide des signes.

Ainsi que nous l'avons rapporté dans le compte rendu des hospitalisations cette hypothèse fut confirmée par la suite :

- après 48 heures d'arrêt du traitement les dosages montrent un effondrement des 17 cétostéroïdes et des 17 hydroxycorticostéroïdes.
- le cortisol plasmatique est toujours retrouvé très en dessous de la limite inférieure normale, voire parfois effondré avec une inversion des taux du matin et du soir.
- une tentative d'arrêt du traitement de substitution pendant 48 heures provoqua un choc avec déshydratation et effondrement de la tension artérielle.
- le test à la Métopyrone n'a pu être effectué.

Reste donc à rapporter cette insuffisance surrénale à l'atteinte par la P.V.P. Cette hypothèse peut prêter à discussion quant à son étiologie. Les signes aigus présentés par la malade ne nous ont pas permis d'explorer l'axe hypothalamohypophysaire et du fait du diabète insipide on peut se demander s'il ne s'agit pas d'une atteinte diencéphalique. Il faudrait dans ce cas penser qu'elle est dissociée car l'exploration thyroïdienne est normale et le taux de STH (10,4 nanogrammes) l'est également. La malade étant ménopausée depuis longtemps, l'étude des gonadotrophines urinaires nous a semblé sans valeur.

Signalons enfin deux points en faveur de l'hypothèse de la thésaurismose :

- La P.V.P. est présente dans les tissus environnant la glande surrénale comme le montrait la tentative de biopsie du rein
- Cette localisation a été décrite par ALTEMEIER(1) dans ses travaux portant sur l'autopsie de malades traités à la P.V.P.

b) L'atteinte oculaire :

Lors de sa dernière hospitalisation Madame C... présentait une très importante exophtalmie bilatérale dont les poussées correspondaient aux épisodes d'hyperthermie avec vomissements.

Une cause thyroïdienne a été rejetée par une exploration biologique normale de la thyroïde ainsi que nous l'avons rapporté.

Le diagnostic d'« exophtalmie œdémateuse » fut porté par le Professeur SOLÉ dont le traitement (Solumédrol à 120 mg puis dégression) permit une régression rapide de l'exophtalmie en même temps qu'une amélioration spectaculaire de l'état général.

Mais depuis cette époque est apparue une perte de vision pratiquement complète de l'œil gauche et des examens sont présentement en cours pour en définir la cause : Madame C... souffre actuellement d'une papillite œdémateuse de l'œil gauche. Une localisation oculaire de la P.V.P. est recherchée avec soin. Ce serait la première fois que cette localisation serait observée.

c) Les épisodes fébriles avec vomissements :

Ces épisodes émaillent la vie de notre patiente depuis sept ans. Au début assez éloignés (tous les mois environ) ils sont progressivement devenus plus fréquents jusqu'à devenir pratiquement invalidants (survenue tous les trois à

quatre jours). Ils étaient calmés en 24 heures par un traitement symptomatique (perfusion de Vogalène et Tranxène).

On ne retrouve pas d'équivalence dans les observations de la littérature. Seuls des épisodes isolés de vomissements avec poussée fébrile ont été notés.

Nous reviendrons sur les problèmes soulevés par ces symptômes dans le chapitre suivant.

Signalons cependant par avance que deux périodes d'accalmie importantes ont eu lieu dans des circonstances différentes :

- pendant les trois mois qui suivirent l'hospitalisation pour exérèse de la tumeur de la fesse.
- depuis la mise sous traitement immuno-dépresseur qui a été institué en relai du Solumédrol après la disparition de l'exophtalmie.

Conclusions de l'étude comparée des différentes observations.

L'étude de ces vingt six cas de thésaurismose à la P.V.P. permet d'en tirer plusieurs enseignements :

- Il faut retenir, en premier, la grande polymorphisme de cette affection qui, en touchant n'importe quel organe, peut revêtir des aspects d'une grande variété ; la recherche de l'administration de P.V.P. dans l'interrogatoire est donc essentielle.
- L'atteinte localisée à un organe est la plus fréquente et bénigne sauf si cet organe est vital et touché de façon importante.
- L'atteinte généralisée est beaucoup plus rare et reste de sombre pronostic ; elle est toujours invalidante.

Les lésions par la P.V.P. sont dans l'ensemble définitivement constituées et peu sujettes à la régression.

Les injections par intramusculaires ou sous-cutanées sont principalement en cause. Cependant les atteintes ganglionnaires sont dues essentiellement aux injections intraveineuses et les atteintes pulmonaires aux prises nasales.

ASPECTS ÉTIOPATHOGÉNIQUES ET THÉRAPEUTIQUES.

Beaucoup de points d'interrogations demeurent sur ces deux chapitres.

1 - ASPECTS ÉTIOPATHOGÉNIQUES.

CABANNE en 1970, avait discuté l'interprétation de la contradiction existant entre la constance et la diffusion des lésions d'une part et la latence ou le caractère régional habituel des manifestations cliniques d'autre part.

Nous rapportons ici les points essentiels de son argumentation :

- La P.V.P. ne se comporte pas comme une substance inerte vis à vis de l'organisme ; lorsque son infiltration est récente et peu intense elle ne provoque qu'une simple histiocytose résorptive, aboutissant par diverses modifications à la mort des cellules. Parallèlement, des phénomènes associés prennent naissance sous la forme de phénomènes inflammatoires réactionnels.
- Ce seraient les lésions associées qui rendraient l'infiltration patente, du moins dans certains cas (os, articulations, téguments)
- une théorie mécaniste (durée du traitement, quantité de P.V.P. accumulée, voie d'administration, blocage du système réticulo-endothélial) ne suffit pas à expliquer les inégalités devant l'infiltration polyvinyle.
- L'hypothèse du rôle du terrain était en concordance avec les expériences de BIOZZI et HALPERN (23) mettant en évidence une sécrétion prolongée d'histamine dans les tissus au contact des substances macro-moléculaires. Mais si certains malades sont asthmatiques, allergiques ou migraineux, ils ne représentent pas la majorité des cas.

Ainsi donc, si d'après ces travaux l'hypothèse d'une affection allergique paraît plausible, il semble qu'on peut parler maintenant d'un aspect immunitaire de la maladie.

Nous avons rapporté au cours de l'étude des localisations pulmonaires, l'hypothèse d'une réaction immune tissulaire avancée par MAHON et SCOTT (122) et confirmée par PEPYS (151) devant la mise en évidence d'anticorps précipitants vis à vis des antigènes hypophysaires contenus dans la poudre de post-hypophyse.

Dans le même ordre d'idée GILLES (70) dans sa thèse explique le raisonnement qui a conduit à la synovectomie bilatérale devant des gonalgies rebelles avec hydarthrose : il est proche de celui qui a cours en matière de polyarthrite rhumatoïde (pannus des cellules immunologiquement compétentes). Ces hypothèses ont dans l'ensemble été vérifiées tant à l'intervention qu'à l'examen anatomopathologique ainsi que par l'évolution ultérieure favorable.

Le problème s'est posé dans notre observation pour expliquer ces phénomènes fébriles avec vomissements.

L'hypothèse de migrations d'embols avaient été primitivement envisagée.

Puis la possibilité de se trouver en présence d'un phénomène immunitaire à conduit Madame le Professeur MOINADE a institué un traitement immuno-dépresseur (3 comprimés de Chloraminophène par jour). Les résultats furent spectaculaires puisque madame C... ne présenta qu'un vomissement en douze semaines alors qu'auparavant elle ne restait pas plus de cinq jours sans crise.

Une étude immunologique va être entreprise pour confirmer ces faits : recherche d'anticorps anti P.V.P., tests cutanés, tests de transformation lymphoblastique.

S'ils n'expliquent pas tout à eux seuls, les phénomènes immunitaires sont donc certainement en cause dans la maladie polyvinylique.

2 - ASPECTS THÉRAPEUTIQUES.

Les suggestions thérapeutiques sont rares dans les articles consacrés à la maladie polyvinylique.

- On ne connaît aucune méthode pour empêcher l'infiltration tissulaire lorsque la P.V.P. a pénétré dans l'organisme.
- Une intervention chirurgicale a été proposée dans deux formes cliniques :
 - la synovectomie dans les gonalgies rebelles avec hydarthrose
 - l'exérèse des masses de P.V.P. aux points d'injection

Nous rappelons pour mémoire l'intervention en urgence dans l'atteinte du grand épiploon.

Ces interventions ont été suivies d'excellents résultats fonctionnels confirmant l'hypothèse que l'on a toujours intérêt à éliminer la P.V.P. de l'organisme. Elles peuvent cependant se compliquer de cicatrisations difficiles.

Une technique originale a été proposée par BERT (20) pour éliminer la P.V.P. accumulée dans les cellules. Après administration de 30 mg de Cortisone permettant une libération de P.V.P. plasmatique, il a été pratiqué une dialyse péritonéale de 20 heures ayant recueilli 30 litres contenant 450 mg de P.V.P. Cette dialyse n'a pas pu être poursuivie car la malade est décédée dans un tableau d'hépatite post transfusionnelle. Cette technique étant la seule de ce genre proposée jusque là, elle pourra être reprise éventuellement.

Nous rappellerons enfin le traitement immunodépresseur qui a permis de calmer les manifestations invalidantes chez notre malade.

Il est cependant aisé de conclure que la meilleure méthode est préventive en évitant toute administration de P.V.P. dans l'organisme.

CONCLUSIONS

Nous avons rapporté ici l'étude d'un cas de thésaurismose à la Polyvinyl-Pyrrolidone chez une malade de 58 ans traitée pendant deux ans par la Post-hypophyse Polyvidone pour un diabète insipide.

L'accumulation dans l'organisme de cette macromolécule que retient le filtre rénal a progressivement constitué un important tableau clinique :

- masse de 1 kg 350 retirée au niveau de la fesse droite
- très nombreuses modifications de la structure osseuse du crâne du bassin et des os longs.
- insuffisance surrénale
- d'autres manifestations pathologiques sont apparues au décours de cette affection : hydronéphrose, hépatomégalie, exophtalmie œdémateuse.
- de très nombreux épisodes hyperthermiques avec vomissements ont émaillé cette thésaurismose depuis le début. Ils n'ont été calmés momentanément que par l'exérèse chirurgicale de la masse tumorale de la fesse, puis par la mise sous traitement immunodépresseur.

L'étude comparative avec vingt cinq autres cas de thésaurismose à la P.V.P. ont permis de tirer quelques enseignements sur la maladie polyvinilylique :

- L'infiltration est souvent latente et ne devient patente que dans de rares cas et pour des causes encore mal élucidées ;
- L'atteinte localisée est la plus fréquente ; l'atteinte généralisée polyviscérale est grave et rare ;
- La surcharge de l'organisme en P.V.P. est d'un grand polymorphisme conduisant à un grand nombre de formes cliniques.

- Lorsque l'administration de P.V.P. est arrêtée, les lésions sont généralement d'une grande stabilité ;
 - Enfin, sur un plan pratique, cette observation ajoutée au dossier des méfaits provoqués par l'accumulation de macromolécules dans l'organisme est un argument supplémentaire pour éviter leur emploi en thérapeutique humaine.
-

Le 6 Mai 1975

Le Président de Thèse

J. TERRASSE

Le 9 Mai 1975

Le Doyen

G. MEYNIEL

Vu et permis d'Imprimer

N° M 54/75

le 4 Juin 1975

Le Doyen

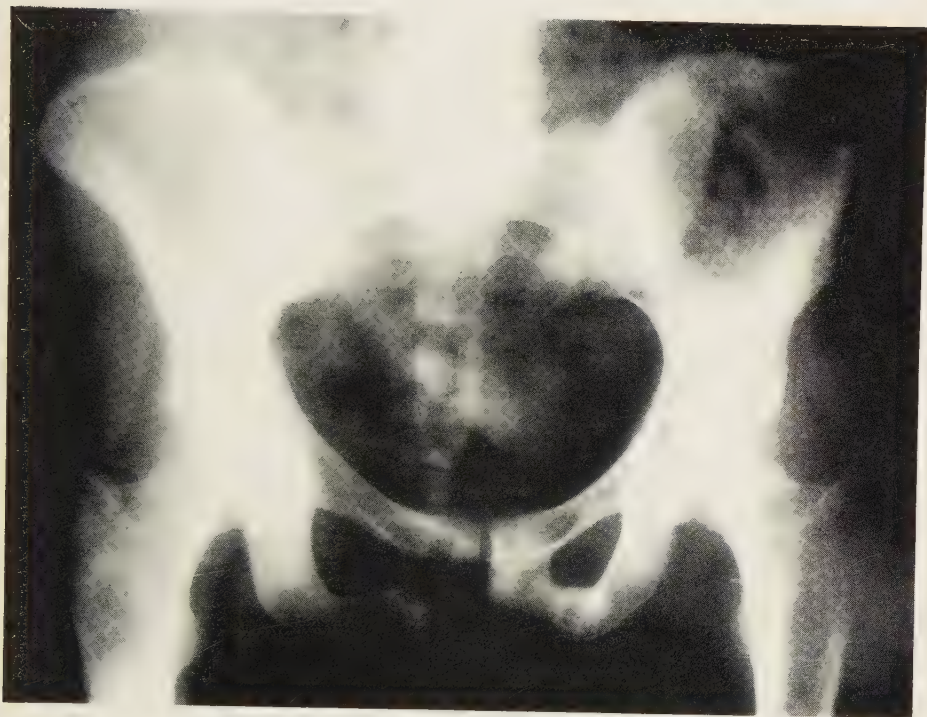
G. MEYNIEL

ICONOGRAPHIE



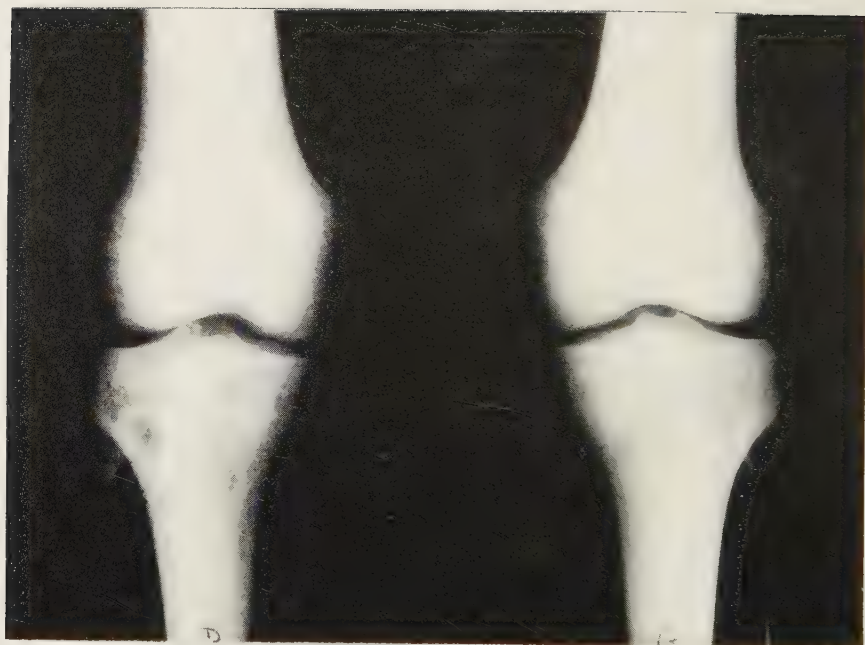
RADIOGRAPHIE DU CRANE (Profil)

- Images lacunaires isolées de la voûte crânienne.
- Densification de la base du crâne.



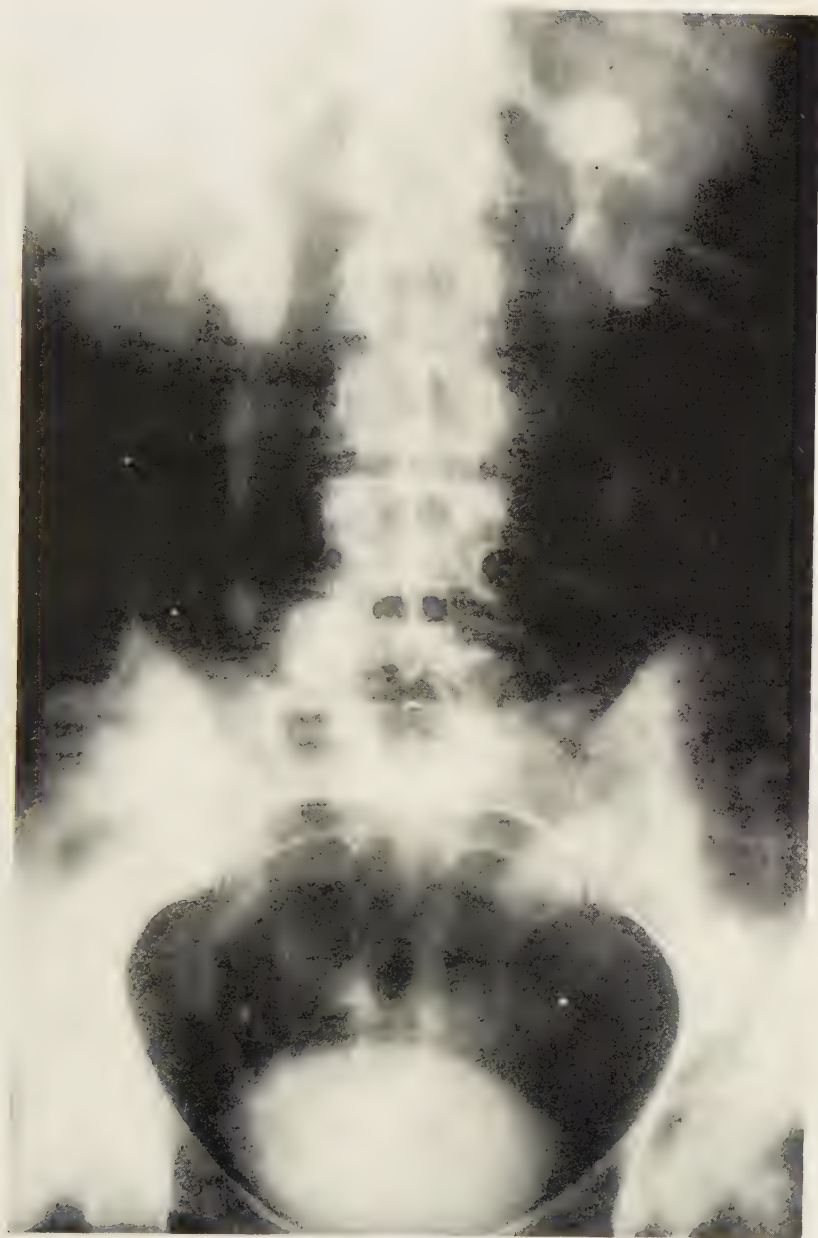
RADIOGRAPHIE DU BASSIN :

- Densification irrégulière des ailes iliaques.
- Géodes de la branche ischio pubienne gauche.



RADIOGRAPHIE DES GENOUX :

Opacités diffuses de l'ensemble des épiphyses avec zones claires aréolaires.



UROGRAPHIE INTRA VEINEUSE.

- Hydronéphrose totale droite
- Hydronéphrose localisée au groupe caliciel supérieur gauche.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 – ALTEMEIER W. A., SCHIFF L., GALL E. A., GUISEFFI J., HAMILTON D., FREIMAN D., BRAUSTEIN H.
Long term studies on the effect of PVP retention in human patients.
Surg. For., 1953, 4, 724 - 730.
- 2 – ALTEMEIER W. A. et Coll.
Physiological and pathological effects of long term PVP retention AMA.
Arch. Surg. 1954, 69, 309 - 314.
- 3 – AMMON R.
Blutersatzmittel und ihr Schicksal im Organismus unter besonderer Berücksichtigung des Peristons.
Med. Monatsch., 1949, 3, 16-22.
- 4 – AMMON R.
Das Vorkommen von Dextranase im menschlichen Gewebe.
Enzymologia, 1963, 25, 245.
- 5 – AMMON R., BRAUNSCHMIDT G.
Das Schicksal des Peristons im Organismus.
Biochem. Z., 1949, 319, 370 - 377.
- 6 – AMMON R., MULLER W.
Der Einfluss hoher Peristongaben auf den Kaninchenorganismus unter besonderer Berücksichtigung der Speicherorgane.
Dtsch. Med. Wschr., 1949, 74, 15, 465 - 467.
- 7 – BARFUSS F. und EICHLER O.
Periston bei weider bolter Daneichung.
Arch. exper. Pathol. Pharmacol. 1949, 206, P. 346.
- 8 – BARGMANN W.
Über Miltsveränderungen nach Zufuhr de Blus - fressigleitsersatzes Periston.
Virchow's Arch. Path. Anat., 1947, 314, p. 162 - 166.
- 9 – BASTIEN
L'infiltration tissulaire par la P V P.
Thèse Dijon 1969, n° 9.

10 – BATTISTONI L., ZANOTELLI F.

Utilizzazione delle soluzioni concentrate di PVP come veicolo ritardo dell'eliminazione dei farmaci.

Rivista patologia Clinica, 1949, 4, 3, 1 - 18.

11 – BAZEX A., GÉRAUD J., DUPRÉ A., RASCOL A., GUILHEM A., CANTALA P.

Maladie de Dupont et Lachapelle (Thésaurismose cutanée par P V P).

Arch. Belges Derm., 1966, 22, 4, 227 - 233.

12 – BAZEX A., GÉRAUD J., DUPRÉ A., RASCOL A. et CANTALA P.

Thésaurismose. Maladie de Dupont et Lachapelle. Apparition des manifestations articulaires.

Bull. Soc. Fr. Dermatol Syphiligr. 1967, 74, 4, p. 446 - 447.

13 – BEAUFAY H.

Définitions et moyens d'étude des lysosomes.

Bruxelles Med., 1966, 46, 1048 - 1053.

14 – BENACERRAF B., HALPERN B., STIFFEL C., CRUCHARDS; BIOZZI G.

Phagocytose d'une fraction de sérum chauffé et iodé par le système réticulo-endothélial et comportement consécutif de ses cellules à l'égard d'autres colloïdes.

Ann. Inst. Pasteur, 1955, 89, p. 601 - 620.

15 – BENNHOLD H., OTT H., WIECH M.

Über den Binnung Unterschied Lebergängiger und Nierengängiger Substanzen an die Serumeiweisskörper.

Dtsch. Med. Wschr., 1950, 75, 11 - 15 .

16 – BENNHOLD H.

Über die Bedeutung von physiologischen und von Künstlichen Kolloiden (Periston) zur Regelung von Transportvorgängen im tierischen Organismus.

Dtsch. Med. Wschr., 1951, 76, 1485 - 1487.

17 – BERGMANN M., FLANCE J. et HERMAN T., BLUMENTHAL M. D.

Thesauris following inhalation of hair spray.

New Engl. J. Med., 1958, 258, 10, p. 471 - 476.

18 – BERGMANN M., FLANCE J., CRUZ P. T., KLAM N., ARONSON P. R., JOSTTI R. A. et BLUMENTHAL M. T.

Thesauris due to inhalation of hair spray. Report twelve new cases, including three autopsies.

New Engl. J. Med., 1962, 15, p. 750 - 755.

19 – BERKHALOFF A., BOURGUET J., FAVARD P., GUINNEBAULT M.

Biologie et physiologie cellulaire.

1967. Herman, Paris.

- 20 – BERT J. M., BALMES J. L., CAYROL B., BALI J. P., PAGES A., BALDET P.
Observation de théaurismone à la P. V. P.
Sem. Hôp. 1972, 48, p. 1809 - 1816.
- 21 – BESSE J. H.
Recherches expérimentales sur le métabolisme de la PVP.
Thérapie 1961, 6, 381 - 388.
- 22 – BIGONNET A. P.
Contribution à l'étude de la thésaurismose à la P. V. P. - A propos de 3 cas de thésaurismose cutanée (maladie de Dupont et Lachapelle).
Thèse Med. Lyon 1970, 159.
- 23 – BIOZZI, HALPERN.
Action de certaines polymères macromoléculaires et notamment du Dextrane et de la P V P sur la fonction phagocytaire du SER.
Cr Soc. Biol, 1956, 2, p. 317 - 321.
- 24 – BONU G. et ZINA G.
Sulla presunta tesaurismosi pulmonare da lacche per capelli. Contributon criteiro e sperimentale.
Minverva dermatol. 1964, 39, 5, p. 121 - 144.
- 25 – BOUISSOU H., FABRE J., LEGUEVAQUE G., FAMILIADES J.
Maladie de Hand-Schuller-Christian à localisation cérébrale, associée à une thésaurismose au Subtosan.
Soc. Anat. Paris, 4 février 1965.
- 26 – BRASS K.
Morphologische Befunde beim Menschen und Kaninchen nach wiederholter Periston (Kollidon) Zufuhr.
Frankf. Z. Path., 1952, 63, 95 - 112.
- 27 – BREWDER D. B., HEATH D.
Development of sucrose vacuoles from liver cell lysosomes.
J. Path. Bact. 1964, 87, 405.
- 28 – BRICAIRE H., SALTIEL H.
Traitement du diabète insipide. Bases physiologiques et protocole d'application.
Rev. Prat. 1958, 18, p. 795 - 802.
- 29 – BRUNNER M. J.
Thesaurosis caused by hair spray.
Jama 1961, 176, n° 12, p. 1055.

- 30 – BRUNNER M. J., GIOVACCHINI R. P., WYATT J. P., DUNLAP F. E. et CALANDRA J. C.
Pulmonary disease and hair spray polymers a disputed relationship.
Jama, 1963, 184, n° 11, p. 851 - 857.
- 31 – CABANNE F., CHAPUIS J. L., DUPERRAT B. et PUTELAT R.
L'infiltration cutanée par la PVP.
Anaphth. (Paris), 1966, 385 - 396.
- 32 – CABANNE F. et al.
La maladie polyvinylique.
Ann. Anat. Pathol., 1969, 14, 419 - 440.
- 33 – CAULET T., ADNET J. J., HOPFNER C.
Thésaurismose d'origine médicamenteuse. A propos de cinq observations. Étude histochimique et ultrastructurale.
Thérapie, 1968, 23, 1049 - 1059.
- 34 – CHAPTAL J., JEAN R.
Perfusions d'émulsion de lipide chez le nourrisson et l'enfant. Étude clinique, biologique et anatomique. *Arch. Fr. Pédiatrie*, 1955, 22, p. 799-921.
- 35 – CHAPUIS J. L., DUPERRAT B., PUTELAT R. et CABANNE F.
Thésaurismose à la polyvinyl pyrrolidone due au traitement d'un diabète insipide.
Soc. Fr. Dermatol. syphilligr. 13 octobre 1966.
- 36 – CHAPUIS J. L. et PUTELAT R.
Réticulose lipidique chez un sujet présentant un syndrome polyuro-polydipsique.
Journées nationales de Dermatologie et Syphiligraphie de Besançon 3-5 juin 1966.
- 37 – CHAPUIS J. L., PUTELAT R., DUPERRAT B., et CABANNE F.
Thésaurismose cutanée par la PVP.
Ann. Dermatol. Syphilligr. 1967, 94, 4, p. 361 - 370.
- 38 – CLAISSE et CHOAY.
Traitement du diabète insipide par un extrait post-hypophysaire à action prolongée.
Bull. Mem. Soc. Hôp. Paris, 1947, 15, 16, 309.
- 39 – COLOMB D., PLAUCHU M., LEUNG D.T., et BIGONNET A.
Trois nouveaux cas de thésaurismose à la PVP (Maladie de Dupont et Lachapelle)
Étude anatomo-clinique et ultrastructurale.
Soc. Fr. Derm. et Syph. Paris 11 déc. 1969 (à paraître dans les *Annales de Dermatologie et Syphiligraphie*).
- 40 – CORN BLEET Th., BARSKY S. and FIRESTEIN B.
The use of polyvinylpyrrolidone iodine in eczematoid ringworm.
Arch. Derm. (Chicago), 1958, 77, 335-336.

- 41 — COUINAUD C., HERVÉ J., BIOTOIS Cl et Al.
Théaurismose à la PVP revêtant le masque d'une tumeur inflammatoire du grand épiploon
Presse Médicale 1970, 1839 - 1841.
- 41 Bis — COUINAUD C., HERVÉ J., BIOVOIR Cl et Al.
Théaurismose à la P V P revêtant le masque d'une tumeur inflammatoire au grand epilson.
Presse médicale, Sem. Hop. Paris 1970, 46, 3079 - 82.
- 42 — DADOUNE J. P.
Contribution à l'étude au microscope électronique de la différenciation de la cellule hépatique chez le rat.
Arch. Anat. Microscop. Morph. Exp. 1963, 52, 513 - 571.
- 43 — DAVID-CHAUSSE J. et al.
Thésaurismose synoviale à la PVP.
Rev. Rhumat. 1975, 42/1, 59 - 65.
- 44 — DE DUVE C.
The lysosome.
Sci. Amer., 1963, 208, 64 - 72.
- 45 — DE DUVE C.
From cytases to lysosomes.
Fed. Proc., 1964, 23, 1045.
- 46 — DE DUVE C., PRESSMAN B. C., GIANETTO R., WATTIAUX R., APPELMANS F.
Tissue fractionation studies. VI Intracellular distribution patterns of enzymes in rat-liver tissue.
Biochem. J., 1955, 60, 604.
- 47 — DE DUVE C. et WATTIAUX R.
Functions of lysosomes.
Ann. Rev. Physiol., 1966, 28, 435 - 492.
- 48 — DELBARRE F., PAOLOGGI J. B. et BASSET F.
Thésaurismose « artificielle » par la PVP. Présentation de 2 cas
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 1964, 115, 3, 243 - 258.
- 49 — DIECKHOFF J., LUDWIG H. J.
Zur Behandlung der protoplasmischen Kollapses mit Periston bei experimenteller Diphthérie-Intoxication.
Archiv. F. Kinderh., 1949, 137, 160 - 167.

- 50 – DUPONT A., et LACHAPELLE J. M.
Dermite due à un dépôt médicamenteux au cours du traitement d'un diabète insipide.
Bull. Soc. Fr. Dermatol., Syphilligr., 1964, 71, 4, p. 508 - 509.
- 51 – DUPONT A., LACHAPELLE J. M.
The fate of foreign macromolecules.
Brit. J. Derm. 1968, 80, 543 - 544.
- 52 – DUREL P.
Les solutions concentrées de PVP. Leur utilisation comme véhicule retard.
Journ. Prat., 1948, 23, 4, 273 - 296.
- 53 – DUVERNET J., VOLLE H., PERRET M. J., LAGNER H. et BERARD J.
Médecine pulmonaire pour thésaurismose pour allergie.
J. Fr. Med. Chir. Thorac. 1971, 25, 69, 76.
- 54 – EASTON T. W.
The role of macrophage movements in the transport and elimination of intravenous thorium dioxide in mice.
Am. J. Anat. 1952, 90, 1 - 33.
- 55 – EDELTON B. G.
Thesauriosis following inhalation of hair spray.
Lancet 1959, 2, 112.
- 56 – ENZMANN P., LANGER E.
Kollidonspeicherung in Leberpunktaten.
Virch Arch. Path. Anat., 1969, 347 - 143 - 152.
- 57 – FOSSATI P. et al.
Hepatomegalic form of a thesaurismosis caused by polyvinyl pyrrolidone after prolonged treatment with delayed action posterior pituitary preparation.
Rev. Endocrinol. Clin. 1972, 13, 57 - 62.
- 58 – FREIMAN Dg
Sarcoidosis.
New Engl. J. Med., 1948, 2, 239 - 664 - 671 - 709 - 716 - 743 - 749.
- 59 – FREIMAN D. G. and GALL E. A.
A staining method for the detection of polyvinyl-pyrrolidone (P. V. P.) in tissue sections.
Am. J. Clin. Path. n° 25, p. 1427 - 1429 - 1955.
- 60 – FRESEN O.
Versuche mit Kollidon verschiedener Teilchengrößen.
Verh. Deutsch. path. Ges., 1949, 33, 126.

- 61 – FRESSEN O., WEEZE H.
Das gewebliche Bild nach Infusion verschiedener Kollidonfraktionen beim Tier.
Beitr. path. Anat., 1952, 112 - 43 - 62.
- 62 – FROMMER J.
The pathogenesis of RE foam cells effects of PVP on the liver of the mouse.
Amer. J. Path. 1956, 32, 493.
- 63 – GABLER G.
Über die transformation des chondrions bei speicherung makromolekularer stoffe
(dextrane peristron). Elektronen mikroskopische. Unter sachtungen am reticulo
endothel der Rattenmilz.
Virchow's Arch. Path. Anath., 1960, 393, 230 - 240.
- 64 – GABRIELI Er. and HOLMGREN H.
Studies in the blocharde of the RE system.
Acta-path. microbiol. Scand. 1952 31, p. 205 - 211.
- 65 – GALL E. A., ALTEMEIER W. A., SCHIFF L. and all.
Liver lesions following intravenous adminstration of Polyvinylpyrrolidone (PVP).
Am. J. Clin. Path., 1953, 23, 1187 - 1198.
- 66 – GASSEE J. P., ASKENASI R., LAMBERT P. P.
Étude de la perméabilité rénale à des macromolécules.
J. Urol. Néphrol. Paris, 1968, 74, 375 - 391.
- 67 – GAUTHIER
A propos d'un cas de surcharge cutanée par la PVP.
Thèse Bordeaux 1968.
- 68 – GEMAUX M. et al.
Cutaneous overload due to polyvinyl pyrrolidon.
Bull. Soc. Dermatol. Syphiligr. 1972, 79, 532 - 5. (Fre).
- 69 – GERSHENFELD L.
Povidone-iodine as a topical antiseptic.
Am. J. surg. 1957, 94, p. 938 - 939.
- 70 – GILLES J. C.
Thésaurismose cutanée à la PVP, association à des manifestations articulaires
(maladie de Dupont et Lachapelle).
Thèse Med. Toulouse 1969, 60.
- 71 – GIOVACCHINI Rp. BECHU Ch., GRUMEER et DUNLAP Fe
Pulmonary disease and hair spray polymers. Effects of long term expesure of dogs.
Jama, 1965, 193, 6, p. 291 - 299.

72 – GREENFIELD

Thesaurosis following inhalation of hair spray.

Lancet 1959, 2, p. 412.

73 – GROPPER Al., RAISZ Lg. and ANSPACHER W. H.

Collective review : plasma expanders.

Internat. Abstr. Surg. 1952, 95, p. 521 - 542.

74 – GRUNFELD J. P., MONTERA H., BERRY J. P., REVEILLAUD J. P.

A propos d'une observation de thésaurismose par PVP avec localisation rénale prédominante.

J. Urol. Nephrol. Paris 1968, 74, p. 656 - 666.

75 – HALER D., CLIFT A. F., JAMESON M. H., SWINTON C. F.

A clinical evaluation of polyvidone in Fluid Replacement therapy.

M. Press., 1953, 230, 131.

76 – HARTMAN Fw

Tissus changes following the use of plasma substitute.

Ama. Arch. Surg. 1951, 63, p. 728 - 738.

77 – HECHT G. et WEESE H.

Periston.eir nuer blut flüssig keit ser satz.

Münch Med. Wochschr 1943, p. 90.

78 – HECHT G.

Über den Mechanismus der Kollidonausscheidung der Niere.

Arch. Exp. Path. Pharmak., 1955, 226, 46 - 61.

79 – HECHT G., SCHOLTAN W.

Über die Ausscheidung von Polyvinyl-pyrrolidon durch die normale Niere.

Z. Ges. Exp. Med., 1959, 130, 577 - 603.

80 – HEINLEN H., HUBNER G.

Nachweis des Periston im Blut, Harn und Gewebe.

Beitr. Path. Anat., 1958, 119, 301 - 315.

81 – HEINRICH H. C., GABBE E. E., NASS W. P., BECKER K.

Untersuchungen zum Stoffwechselverhalten von 131 I. PVP im menschlichen Körper Klin. Wsch. Dtsch, 1966, 44, 9, 488 - 493.

82 – HERS M. G.

Inborn lysosomal disease.

Gastroenterology, 1965, 48, 625.

- 83 – HOLLANDER A. and SOMMERS S. C.
Histochemical comparison of Boeck's sarcoid with other cutaneous granulomas.
Arch. Dermatol (Chicago) 81, p. 944 - 946, 1960.
- 84 – HONDA, MOTOKI, SAKUMA, WATANABE
Complication survenant après l'emploi d'un diluteur plasmatique en particulier une solution de PVP.
Internat. Surgery, mai 1966, 46, 5, p. 539 - 547.
- 85 – HONDA K., MOTOKI R.
Clinical - pathological study on the use of plasma expander with PVP basis in 140 cases.
Symposium in Blood Transfusion 5, 6 april 1965, Tokio.
- 86 – HOSOKAWA S., UCHINO F., MYIAZATO T.
Storage of Polyvinyl-pyrrolidone. Report of 3 autopsy cases.
Bull. Yamaguchi Med. Sch., 1966, 13, 281 - 297.
- 87 – HOURDRY J.
Données cytologiques et cytochimiques sur l'évolution des lysosomes.
Ann. Biol. 1968, 7, 9, 10, 485 - 512.
- 88 – HRUBAN Z., SWITH, WISSLER R. W.
Analog induced inclusion in pancreatic acinar cells.
J. Ultrast. Resp., 1962, 7, 273 - 285.
- 89 – HRUBAN Z., SPARGO B., SWIFT H., WISSLER R., KLEINFELD R.
Focal cytoplasmic degradation.
Am. J. Path., 1963, 42, 657 - 684.
- 90 – HRUBAN Z., SPARGO B., SWIFT H., WISSLER R. et KLEINFELD R.
Fecal cytoplasmic degradation.
Auer. J. Path., 1963, 42, p. 657 - 684.
- 91 – HUBNER G.
Elektronen mikroskopische Untersuchungen zur seg Kollidonnephrose (Ein Beitrag zum problem tubulärer staffspreichung.
Beita Path. Anat. 1962, 126, p. 1 - 28.
- 92 – HUBNER G.
Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Pinocytose der Leber nach Injektion macromolekularer substanz.
Frankf. Z. Path., 1962, 71, 5, 498 - 510.
- 93 – HUBNER G., BERNHARD W.
Das submikroskopische Bild der Leberzelle nach temporärer Durchblutungssperre.
Beitr. Path. Anat., 1961, 125, 1.

94 – HUBNER G.

Über di Bildung organischer substanzen, bei der Kollidon, Speicherung Virchow's
Arch. Path. Anat. 1960, 533, p. 29.

95 – HUBNER G.

Morphologische und histochemische Untersuchungen zur Kollidonausscheidung
durch die Nieren.

Beitr. Path. Anat., 1960, 122, 1, 106 - 122.

96 – HUEPER W. C.

Macromolecular substances as pathogenic agents.

Arch. Path. 1942, 33, p. 267 - 290.

97 – HUEPER W. C.

Experimental carcinogenic studies in macromolecular chemicals. Neoplastic reaction
in rats and mice after parenteral introductions of PVP

Cancer Phila, 1957, 10, p. 8 - 18.

98 – HUEPER W. C.

Carcinogenic studies on water soluble and insolubles macromolecules.

Ama Arch. Pathol. 1959, 67, 6, p. 589 - 617.

99 – HUEPER W. C.

Biossay ou PVP with limited molecular wiegh range.

J. Natl Cancer Inst. Jan. 61, 26, 1, p. 229 - 234.

100 – HUEPER W. C.

Experimentel studies in cardio vascular pathology, III polyvinyl alcohol -
atheramatosis in arteries of dogs.

Arch. Path. 1961, 91, p. 11 - 24.

101 – HUSSELMANN H.

Accumulation tissulaire après emploi de Périson chez l'homme.

Klin. Wochschr. 1952, 30, p. 801 - 808.

102 – JACQUES P.

Lysosomes et endocytose.

Bruxelles Md., 1966, 46, 2, 1053 - 1059.

103 – JANCSON.

Speicherung Stoffanreicherung im Retikuloendothel und in der Niere.

Akad. Kaído (Budapest), 1955, 148 - 149 et 440.

104 – JANCSON.

Storage of protein and vinylpolymers in histiocytes and in the renal epithelium

Acta med. Ak. Sc. (Hung.), 1955, 7, 173 - 210.

105 — JECKELIN F.

Über Gewebliche Ausseringen des saunglingsorganismus nach vereder holten Peristongaben.

Wirchow's Arch. Path. Anat., 1952, 322, p. 529 - 562.

106 — KOJIMA M., TAKAHASHI K., HONDA K., OGAWA T.

Influence of PVP infusion on the organism.

Saishin Igaku, 1965, 20, 453 - 468.

107 — KOJIMA M., TAKAHASHI K., HONDA K.

Morphological study on the effect of PVP infusion upon the reticuloendothelial system.

Tohoku J. Exp. Med., 1967, 92, 27 - 54.

108 — KONDO T., SUZUKI K., TAMURA H., MIKAMI C. and all.

Clinical observation on polyvinyl pyrrolidone accumulation.

J. Jap. Clin. Med., 1967, 25, 2770 - 2778.

109 — KORTH J., HEINLEIN H.

Funktionnelle und morphologische Untersuchungen über die Wirkung Kolloïdaler Blutersatzmittel unter besondere Beachtung des Peristons.

Arch. Klin. Chir., 1943, 44, 205, 230 - 282.

110 — LACHAPELLE J. M. (LOUVAIN).

Thésaurismose cutanée par la PVP.

Dermatologica, 1966, 132, 6, p. 479 - 489.

111 — LACHAPELLE J. M.

La thésaurismose cutanée par polyvinylpyrrolidone (PVP).

XIIIe Congrès Intern. Derm. Munich 1967, 1362 - 1363.

112 — LACHAPELLE J. M. et BOURLOUD A.

Étude en M. E. de la thésaurismose cutanée par la PVP.

Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphilligr. 1967, 4, p. 538.

113 — LANGERON L., PAGET M., NOLF V., DURIEZ L.

De l'influence de l'injection I. V. de PVP en solution à 25 % sur le fonctionnement rénal.

Ann. Biol. Chim. 1949, 7, 221 - 225.

114 — LECOULANT P., TEXIER L., LEURET J.-Ph, et GENIAUX

Iconographie d'un cas de thésaurismose par la post-hypophyse polyvidone

Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphilligr., 1967, 5, p. 675.

115 — LE COULANT P., LEURET J.-Ph. et TEXIER L.

Présentation de malades - Réunion de Nantes 1967.

Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphilligr., 1968, p. 108.

- 116 – LE COULANT P., TEXIER L., TAMISIER J. M., GENIAUX M., GAUTHIER Y.
Surcharge cutanée par la polyvinyl pyrrolidone.
Rev. Med. Toulouse, 1969, p. 409 - 414.
- 117 – LEONARD L.
Thesaurosis following inhalation of hair spray.
Lancet 1959, 2, 412.
- 118 – LINDNER J., GUSEK W.
Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Lymphknoten nach Dextranszufuhr.
Frankf. Z. Path., 1960, 70, 367 - 388.
- 119 – LOEFFLER R. L., SCUDDER J.
Excretion and distribution of PVP in man as determined by use of radiocarbon
Am. J. Clin. Path., 1953, 23, 311 - 321.
- 120 – LUSKY M., NELSON A. A.
Fibrosarcomas induced by multiple subcutaneous injections of carboxymethylcellulose (C M C) polyvinylpyrrolidone (P V P) and polyxethylene sorbitan monostearate (Tween 60).
Fed. Proc. 1957, 16, 318.
- 121 – MAEDA K. and all.
Two cases of PVP storage disease.
Naika 1966, 17, 159 - 166.
- 122 – MAHON W. E., SCOTT D. J., ANSELL G., MANSON C. L., FRASER R.
Hypersensitivity to pituitary snuff with miliary shadowing in the lungs.
Thorax, 1967, 22, 13 - 20.
- 123 – MAY L., HINES M., WEINTRAUB G.
Some physical and chemical properties of PVP.
Surgery 1969, 35, p. 181 - 193.
- 124 – MEYER de SCHMID J. J.
L'iode-polyvidone en applications externes.
Gaz. Med. France 1964, 71, 3814 - 3817.
- 125 – MIDANA A. et BONU G.
Sulle presunte alterazioni pulmonari da lacche per capelli.
Cosmetologia, 1965, Vol. 2, 4, p. 135 - 141.
- 126 – MOE H., ROSTGAARD J., BEHNKE O.
On the morphology and origin of virgin lysosomes in the intestinal epithelium of the rat.
J. Ultrast. Res., 1965, 12, 396 - 403.

- 127 — MOHN G.
Die Speicherung von Polyvinylpyrrolidon im Rattenorganismus durch den direkten fluoreszenzmikroskopischen Nachweis.
Acta histochem (Jena), 1960, 9, 76 - 96.
- 128 — MOLINA CL., CHEMINAT J. C., AIACHE J. M., PASSEMARD N.
Pneumopathies professionnelles d'origine végétale.
Rev. Prat., 1967, 17, 26, 3645 - 3664.
- 129 — MOLKE W., MICHALSKI S.
Hepatic changes in guinea pigs and rabbits after administration of Periston(PVP).
Pat. Pol., 1961, 13, 4, 473 - 478.
- 130 — MOURY R. W. and MILLICAN R. C.
Ahistochemical study of the distribution of dextran in tissues of the mouse.
Am. J. Path. 1953, 29, p. 523 - 546.
- 131 — MULLER W.
Streichungsversuche mit kollidon.
Zbl. Allg. Path. Anat. 1948, 84, p. 292 - 293.
- 132 — MURAT M.
Étude de certaines propriétés cliniques, pharmacodynamiques et pharmacologiques de la P. V. P.
Thèse Pharmacie, Lyon 1945.
- 133 — MURAT M.
Étude de certaines propriétés chimiques et pharmacodynamiques de la P. V. P.
Prod. Pharm., 1949, 4, 350 et 397.
- 134 — NELSON A. A. and LUSKY M. L.
Pathological changes in rabbits from repeated intravenous injections of Periston (P V P) or dextran.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1951, 76, p. 765 - 767.
- 135 — NOVIKOFF A. B.
Lysosomes in the physiology and pathology of cells : contribution of staining methods. Ciba Foundation Symposium on lysosomes.
Edit. Churchill London, 1963, 36 - 73.
- 136 — NOVIKOFF A. B., BEQUEFAY H., DE DUVE C.
Electron microscopy of lysosome rich- fractions from rat liver.
J. Biophys. Biochem. Cytol., 1956, 2, 4, suppl. 179.

- 137 – NOVIKOFF A. B., ESSNER E.
The liver cell. Some new approaches to its study.
Amer. J. Med. 1960, 29, 102 - 131.
- 138 – NOVIKOFF A. B., ESSNER E., HENS M.
Enzymic activites of cytomembranes.
Ve Intern. Congress Elect. Microscopy, 1962, 11, 2.
- 139 – NOVIKOFF A. B., ESSNER E., QUINTANA N.
Relation of endoplasmic reticulum, Golgi apparatus and lysosomes.
Soc. Fr. Microscopy Elect. Coll. Ann. Orsay.
J. Microscop. 1963, 2, 3.
- 140 – NOVIKOFF A. B., ESSNER E. , QUINTANA N.
Golgi apparatus and lysosomes.
Fed. Proc. 1964, 23, 1010 - 1022.
- 141 – OBUCHI S.
Suppression of antibody formation by the Res blockade. I. Effects of the Res blockade with macromolecular PVP.
Acta Med. Okayama, 1968, 22, 37 - 49.
- 142 – OSTER G., IMMERGUT E. H.
Ultraviolet and infrared spectral studies of PVP.
Journ. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 1393.
- 143 – OUDEA P.
Ultrastructure hépatique ; corrélations physiopathologiques.
Rev. Prat. 1964, 14, 12, 1621 - 1630.
- 144 – PARDO N., SHAPIRO A. P.
Ultrastructural glomerular lesions produced by synthetic polysaccharidases.
Lab. Invest. 1966, 15, p. 617 - 628.
- 145 – PEARSE (H. - G. E.)
Histochemistry (Theoretical and applied).
2 ed. 1960. Churchill, ed. Londres - p. 717 - 718.
- 146 – PELLERAT J., MARAL R., MURAT M.
Étude histologique des viscères de cobaye après injections massives de PVP (Sub-
tosan).
Thr. Umschau, 4, 153 - 155.
- 147 – PELLERAT J., MURAT M.
Étude pharmacodynamique chez l'homme d'une solution de PVP employée
comme véhicule retard.
Thérapie, 1947, 2, 49 - 60.

148 – PEPYS J.

Hypersensitivity diseases of the lungs due to fungi and organic dusts.

Monographs in Allergy., vol. 4, 147 p.

149 – PEPYS J., LONGBOTTOM J. L., JENKINS P. A.

Vegetable dust pneumoconiosis : immunologic responses to vegetable dust and their flora.

Am. Rev. Resp. Dis., 1964, 89, 842.

150 – PEPYS J., JENKINS P. A.

Precipitin (F. L. H.) test in farmer's lung.

Thorax, 1965, 20, 21 - 35.

151 – PEPYS J., JENKINS P. A., LACHMANN P. J., MAHON W. E.

An iatrogenic autoantibody : immunological responses to « pituitary snuff » in patients with diabetes insipidus.

Clin. Exp. Immunol., 1966, 1, 4, 377 - 389.

152 – PERRET J.

Thésaurismose cutané-viscérale à la PVP.

Thèse Lyon 1970, 35.

153 – PERSSON B. H.

Histochemical studies on fate of parenterally administered dextran in rabbit.

Demonstration of dextran in tissue section.

Acta Soc. Med. Upsal. 1952, 57, p. 411 - 420.

154 – PERSSON B. H.

Accumulation of dextran within kidney, liver leucocytes reticulo-endothelial system.

Acta Soc. Med. Upsal. 1952, 57, p. 421 - 437.

155 – PLAUCHU M., COLOMB D., LEUNG T. K., POUSSET G. et BIGONNET A.

L'infiltration tissulaire par la Polyvinyl-Pyrrolidone, à propos de 3 nouveaux cas de thésaurismose cutanée après emploi prolongé de post-hypophyse polyvinyl-Pyrrolidone (Maladie de Dupont et Lachapelle).

Lyon Med., 1970, 223, 23, p. 1133 - 1145.

158 – PROUST J., DE BRUX J. et PALMER P.

Étude histologique des trompes après salpingographie aux organo-iodés avec la PVP.

C. R. Soc. Fr. Gynécol. 1964, 34, 4, p. 191 - 196.

159 – PRUNIERAS M.

Interaction entre les cellules de l'épiderme.

Rev. Franç. et Clin. Biol., 1968, 13, 8, 743.

- 160 - RANKIN J., KOBAYASHI M., BARBEE R. A., DICKIE H. A.
Agricultural dusts and diffuse pulmonary fibrosis.
Arch. Environ. Health, 1965, 10, 278.
- 161 - RAVIN H. A., SELIGMAN A. M. et FINE J.
P V P as a plasma expander. Studies on the excretion distribution and metabolism.
New England J. Med. 1952, 247 p. 921 - 929.
- 162 - REPPE W.
Polyvinylpyrrolidon. Weinheim/Bergstr.
Verlag Chemie, 1954.
- 163 - RIEDL G., ZIPF K.
Tierexperimentelle Untersuchungen über Blutersatzmittel.
Naun. Schm. Arch. exp. Path. Pharmac., 1944, 203, 25 - 33.
- 164 - RIMBAUD et Al.
Maladie de Dupont et Lachapelle.
J. Med. Montpellier 1971, 432 - 449.
- 165 - SCHEPERS Gwh.
Theraurosis versus sarcoïdosis.
Jama, 1962, 171, p. 635 - 637.
- 166 - SCHOEN
Organveränderung beim Söwling nach Zufuhr von Peristron.
Klin. Wochschr 1949, 28, p. 463-468.
- 167 - STERN K.
Effects of PVP on reticuloendothelial storage.
Proc. Soc. Exp. Biol. 1952, 79, p. 618 - 623.
- 168 - STERN K., SPENEER K., FARGUMAR M.
Effects of PVP on immune response in mice.
Proc. Soc. Exp. Biol., 1955, 89, p. 126 - 131.
- 169 - SCHUBERT R.
Neue Wege der Entgiftung durch Infusion niedermolekularer Kollidonfraktionen :
vorläufige Mitteilung.
Deut. Med. Wochschr, 1948, 73, 551 - 556.
- 170 - SCHUBERT R.
Verhalten von niedermolekularen PVP (Kollidon) im Harn und Serum bei 60
Nierengesunden.
Z. ges. Exp. Med., 1960, 132, 468 - 472.

- 171 – TANAKA et PENDERGRASS
A thesaurosis survey.
Arch. Environ HLth 1952, 10, p. 438 - 440.
- 172 – THIVOLET J., LEUNG T. K., DUVERNE J. , LEUNG J., VOLLE H.
Morphologie ultrastructurale et histochimie (phosphatase acide) de l'infiltration cutanée par la Polyvinylpyrrolidone (à paraître).
- 173 – TOWERS R. P.
Lymph nodes changes due to PVP.
J. Clin. Path. (London), 1957, 10, 2, 175 - 177.
- 174 – TRAENCKENER K.
Morphologische Nierenveränderungen nach Periston beim Menschen.
Frankf. Z. Path., 1954, 65, 80 - 96.
- 175 – TRAENCKNER K.
Das Schicksal des Periston im menschliden körper nach histologischen Untersuchungen.
Frankf. Z. Path., 1954, 65, 62 - 79.
- 176 – TRAENCKNER K.
Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Peristonspeicherung in den Mitochondrien der Nierentubuli.
Z. Ges. Exp. Med., 1954, 123, 101 - 109.
- 177 – TREGGEAR R. T.
The permeability of skin to albumin ; dextrans and polyvinyl pyrrolidone.
J. Invest. Derm. 1966, 46, p. 24 - 27.
- 178 – UPHAM H. C.
Tissue deposition of PVP in normal and irradiated rabbits
Arch. Int. Pharmacodyn., 1965, 106, 171 - 163.
- 179 – VALLE Ch., DEBRAY Ch.
Danger de l'emploi par voie parentérale de certaines macromolécules.
J. Pharma. Belg. 1963, 18, p. 445 - 482.
- 180 – VAITHIANATHAN T., DAVIDSOHN I., CHANGLING LEE.
Experimental thrombocytopenic purpura in rabbits. II The hemostatic defect in an experimental storage disease.
Lab. Invest. 1964, 13, 2, 1400 - 1408.
- 181 – VICKERY Al.
The fate of dextran in tissus of the acutely wounded.
Am. J. Path., 1956, 32, p. 161.

182 – VICKERY A.I.

The fate of dextran in tissues of the acutely wounded.

Am. J. Path. 1956, 32, p. 151.

183 – VILDE L., CAULET T. et Coll.

Thésaurismose d'origine thérapeutique. A propos de 2 observations.

Ann. Med. Reims. 1968, 5, p. 331 - 336.

184 – VILDE L., CAULET T., ADNET J. J., HOPFNER C., PLUOT M.

Considérations histochimiques et ultrastructurales. A propos de 2 observations de thésaurismose par la Polyvinylpyrrolidone.

Arch. Anat. Path., 1968, 16, 1, 24 - 35.

185 – WARNER R. C.

Excretion of PVP in relation to Molecular Weight.

Report to National Research Council, feb. 1952.

186 – WATANABE K.

Clinical studies on 144 cases using plasma expander (PVP).

Nippon Yuketsungakkai Z. (Jap.) 1966, 17, 173 - 192.

187 – WATTIAUX R.

La surcharge secondaire des lysosomes.

Bruxelles med. 1966, 46, p. 1124 - 1133.

188 – WATTIAUX R., WATTIAUX DE CONNINCK S., RUTGEERS M. J.,

TULKENS P.

Influence of the injection of a sucrose solution on the properties of rat - livers lysosomes.

Nature, 1964, 203, 757.

189 – WATTIAUX R., WIBO M., BAUDHUIN P.

Influence of the injection of Triton WR - 1339 on the properties of rat - liver lysosomes.

Ciba Foundation. Symposium of lysosomes. A. de Reuck et M. P. Cameron, ed. J. et A. Churchill, Londres 1963, 176 - 196.

190 – WEESE H.

Kreislaufregulation im Kollaps durch blutflüssigkeit ersatzpräparate.

Wien med. Wochenschr. 1951, 101, p. 263 - 265.

191 – WEIL G. P.

Substances injectables macromoléculaires.

J. Pharm. Belg. 1963, 18, 445-482.

192 – WIDGREN S.

Thésaurismose ganglionnaire artificielle après P V P.

Frankf. Z. Path. 1965, 74, 7, 754 - 759.

193 – WIEL

Substances injectables macromoléculaires.

• J. Pharma. Belg. 1963, 18, p. 445 - 482.

194 – WRAGE K. H.

Untersuchungen über die Unterschiede in der Speicherung von Periston und Periston N.

Frankf. Z. Path. , 1955, 66, 246 - 251.

195 – YAMAGUCHI Y., TOBUCHI Y., IKEDA I.

P. V. P. : its basic and clinical application.

Sogorinsho (Jap.) 1956, 5, 1980 - 1994.

